



ISSN (print) 2073-7556
ISSN (online) 2686-7303

КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

рецензируемый научно-практический
медицинский журнал

Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

2024
TOM
vol. **23, № 3**

www.ruproctology.com

www.new.gnck.ru
www.akr-online.ru



Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», созданная 3 октября 1991 г. по инициативе врачей-колопроктологов РФ, является уникальной в своей сфере и одной из старейших общественных медицинских организаций. На данный момент в Ассоциации состоит более 800 колопроктологов практически из всех субъектов РФ



ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

- совершенствование и улучшение лечебно-диагностической помощи больным с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;
- профессиональная подготовка, специализация врачей-колопроктологов, повышение их профессионального, научного и интеллектуального уровня;
- защита профессиональных и личных интересов врачей-колопроктологов в государственных, общественных и других организациях в РФ и за рубежом;
- разработка и внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий и более рациональных форм организации помощи колопроктологическим больным в практику работы региональных колопроктологических центров, отделений и кабинетов;
- издание научно-практического медицинского журнала «Колопроктология», входящего в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ;
- международное сотрудничество с организациями и объединениями колопроктологов и врачей смежных специальностей, участие в организации и работе различных зарубежных конференций;
- организация и проведение Всероссийских Съездов колопроктологов, а также общероссийских межрегиональных и региональных конференций, симпозиумов и семинаров по актуальным проблемам колопроктологии.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

- более низкие регистрационные взносы на участие в Общероссийских научно-практических мероприятиях;
- преимущества при зачислении на цикл повышения квалификации;
- информационная поддержка и юридически-правовая защита членов Ассоциации;
- членам Ассоциации выдается сертификат установленного Правлением образца.

АДРЕС АССОЦИАЦИИ

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2
Тел.: 8 (499) 642-54-41 доб. 1215
E-mail: info@akr-online.ru

Оплата через мобильное приложение банка

Оплата вступления
в Ассоциацию



Оплата годового
членского взноса



Реквизиты для оплаты членских взносов

ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411
Р/сч. 40703810300350000028
в Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва
к/сч. 30101810145250000411

www.akr-online.ru

Членами Ассоциации могут быть граждане РФ и иностранные граждане, имеющие высшее медицинское образование, прошедшие специализацию по колопроктологии, работающие в области колопроктологии не менее 3-х лет, признающие Устав организации и участвующие в ее деятельности

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ФГБУ «НИИЦ КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Ординатура по специальности:

- Анестезиология-реаниматология
- Ультразвуковая диагностика
- Гастроэнтерология
- Колопроктология
- Эндоскопия

Профессиональная переподготовка:

- Колопроктология
- Эндоскопия

Повышение квалификации:

- Колопроктология
- Эндоскопия
- Колоноскопия. Теория и практика выполнения
- Обеспечение анестезиологического пособия колопроктологическим больным
- Лапароскопические технологии в колопроктологии
- Функциональные методы диагностики и лечения болезней толстой кишки
- УЗ-методы диагностики в колопроктологии
- Гастроэнтерология
- Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Колопроктология: симуляционный курс по отработке практических навыков»

НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ОТДЕЛ:

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2, каб. А002 (цокольный этаж)
Заведующая учебной частью –
Шадина Наталья Евгеньевна
тел.: +7 (499) 642-54-41 доб. 2002
e-mail: edu@gnck.ru, info@gnck.ru



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 23, № 3, 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ»

Выходит один раз в три месяца. Основан в 2002 году.

Адрес редакции и издателя-учредителя:

ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423

Тел./факс: 8 (499) 642-54-41, доб. 12-71

E-mail: proctologia@mail.ru

koloproktologia@akr-online.ru

САЙТ ЖУРНАЛА:

www.ruproctology.com

АРХИВ ЖУРНАЛА:

www.gnck.ru

www.akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

Электронная версия журнала также представлена
на сайте научной электронной библиотеки по адресу:
<http://elibrary.ru/>

Ответственный секретарь:

Рыбаков Е.Г.

E-mail: proctologia@mail.ru

Зав. редакцией и выпускающий редактор:

Поликарпова Е.Е.

Тел.: 8 (499) 642-54-41, доб. 12-71

Журнал зарегистрирован федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

Регистрационное удостоверение

ПИ № 77-14097

Подписной индекс:

АО «Почта России» — ПП715

ООО «Урал-Пресс Округ» — 80978

для индивидуальных подписчиков

Журнал индексируется:

— SCOPUS

— Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

— Russian Science Citation Index (RSCI)

на платформе Web of Science

При размещении рекламы редакция руководствуется
рекламной политикой

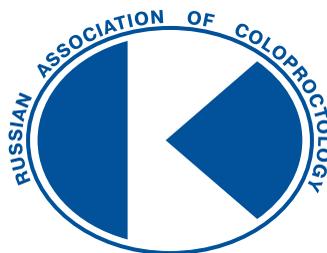
Подписано в печать 01.08.2024

Тираж 1000 экз. Заказ № 58

Отпечатано в ИП Ершов И.А.

Москва, Авиамоторная улица, д. 59

Информация о стоимости экз. — «Свободная цена»



Russian Journal of Coloproctology
KOLOPROKTOLOGIA
vol. 23, № 3, 2024

RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Quarterly since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

Salyama Adilya St., 2, Moscow, Russia, 123423

Phone & fax: +7 (499) 642-54-41, ext. 12-71

E-mail: proctologia@mail.ru

koloproktologia@akr-online.ru

<https://doi.org/10.33878/2073-7556>

<http://www.ruproctology.com>

<http://www.akr-online.ru>

<http://www.gnck.ru>

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Certificate of registration

PI no. 77-14097

Subscription index:

AO «Pochta Rossii» — PP715

OOO «Ural-Press Okrug» — 80978

The journal is presented in the following research databases:

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI), integrated in Web of Science

When placing ads, the editorial Board of the journal is guided by the advertising policy

Signed to the press on 01.08.2024

Circulation 1000 copies

Printed by I.A. Ershov

Information about the cost of a copy — free price

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Главный редактор

Шельгин Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ачкасов С.И., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Papis Y., профессор, Université Paris VII (Париж, Франция)

Ответственный секретарь

Рыбаков Е.Г., д.м.н., профессор РАН, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Благодарный Л.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Головенко О.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Григорьев Е.Г., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)

Грошили В.С., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Имянитов Е.Н., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.И. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карачун А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карпунин О.Ю., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Морозов Д.А., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Муравьев А.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, Россия)

Омельяновский В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубный И.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Половинкин В.В., д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Поляков А.В., д.б.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Тимербулатов В.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

Фролов С.А., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Цуканов А.С., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Чиссов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

Dziki A., профессор, Medical University of Lodz (Лодзь, Польша)

Haboubi N., профессор, University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Манчестер, Великобритания)

Mroczkowski P., профессор, руководитель клиники общей, висцеральной и онкологической хирургии, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnutzige GmbH, Standort Wehlheiden (Кассель, Германия)

Romano G., профессор, National Cancer Institute G. Pascale (Неаполь, Италия)

Santoro G., профессор, University of Padua (Тревизо, Италия)

Szczepkowski M., профессор, Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Варшава, Польша)

Tamelis A., профессор, Lithuanian University of Health Sciences (Каунас, Литва)

Zbar A., профессор, University of Melbourne (Мельбурн, Австралия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Алиев Ф.Ш., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Веселов В.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Денисенко В.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет» (Витебск, Беларусь)

Зароднюк И.В., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Каторкин С.Е., д.м.н., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Кашников В.Н., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Костенко Н.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Кузьминов А.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Майновская О.А., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Москалев А.И., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Стойко Ю.М., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Титов А.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Трубачева Ю.Л., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин М.Ю., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хитарьян А.Г., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Хубезов Д.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Рязань, Россия)

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)

Черкасов М.Ф., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Шапина М.В., к.м.н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Яицкий Н.А., д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Skříčka T., профессор, Medical Faculty, Masaryk University Brno (Брно, Чехия)

EDITORIAL BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Yuri A. Shelygin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yves Panis, MD, Prof., Université Paris VII (Paris, France)

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof. of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Elena A. Belousova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia)

Leonid A. Blagodarny, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Oleg V. Golovenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Eugeny G. Grigoryev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

Vitalii S. Groshilin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Evgeny N. Imyanitov, Dr. of Sci., Prof., corresponding member of RAS (Saint-Petersburg, Russia)

Aleksey M. Karachun, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia)

Oleg Yu. Karpukhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan National Medical University (Kazan, Russia)

Dmitry A. Morozov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alexander V. Muraviev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Vitaly V. Omelyanovskiy, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Center of Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Poddubny, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Vadim V. Polovinkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Regional Clinical Hospital No 1 named after S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia)

Alexander V. Polyakov, Dr. of Sci. (Bio), Prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

Alexander Yu. Razumovsky, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Research Medical University (Moscow, Russia)

Vil M. Timerbulatov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., corresponding member of RAS, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Sergey A. Frolov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Alexey S. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Valery I. Chissov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Adam Dziki, MD, Prof., Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

Najib Haboubi, MD, Prof., University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust (Manchester, Great Britain)

Pawel Mroczkowski, MD, Prof., Chief of the general, visceral and oncology surgery clinic, DRK-Kliniken Nordhessen Gemeinnützige GmbH, Standort Wehlheiden (Kassel, Germany)

Giovanni Romano, MD, Prof., National Cancer Institute G. Pascale (Naples, Italy)

Giulio Santoro, MD, Prof., University of Padua (Treviso, Italy)

Marek Szczepkowski, MD, Prof., Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw (Warsaw, Poland)

Algimantas Tamelis, MD, Prof., Lithuanian University of Health Sciences (Kaunas, Lithuania)

Andrew Zbar, MD, Prof., University of Melbourne (Melbourne, Australia)

ADVISORY BOARD OF "KOLOPROKTOLOGIA" JOURNAL

Fuad Sh. Aliev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Viktor V. Veselov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Valery L. Denisenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Educational Establishment Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Vitebsk, Belarus)

Irina V. Zarodnuk, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Sergey E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia)

Vladimir N. Kashnikov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Nikolay V. Kostenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

Alexander M. Kuzminov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Olga A. Mainovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Alexey I. Moskalev, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yuri M. Stoiko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Alexander Yu. Titov, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Yulia L. Trubacheva, Dr. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Alexander G. Khitaryan, Dr. of Sci. (Med), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Dmitry A. Khubezov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

Dmitry V. Cherdantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Mikhail F. Cherkasov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Marina V. Shapina, Cand. of Sci. (Med.), Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Moscow, Russia)

Nicolay A. Yaitski, Dr. of Sci. (Med.), Prof., academician of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)

Tomáš Skříčka, MD, Prof., Medical Faculty, Masaryk University Brno (Brno, Czech Republic)

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целью журнала «Колопроктология» является освещение современных тенденций и научно-практических достижений в колоректальной хирургии.

Заболевания толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности являются одними из наиболее распространённых, а колопроктология — наиболее динамично развивающейся хирургической специальностью.

Колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологических заболеваний, наблюдается неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулярной болезни. Постоянно изменяются диагностические и лечебные подходы при лечении геморроидальной болезни, свищей заднего прохода, анальной трещины, анальной инконтиненции.

Колопроктологи в России, как и во всем остальном мире, интенсивно взаимодействуют с онкологами, гастроэнтерологами, общими хирургами, эндоскопистами, патофизиологами и специалистами других научно-практических направлений врачебной деятельности.

Целевой аудиторией журнала являются колопроктологи, а также врачи других специальностей, интерес которых сконцентрирован на заболеваниях толстой кишки, заднего прохода, тазового дна и промежности.

Журнал «Колопроктология» объединяет колопроктологов России в тесном сотрудничестве с профессиональными объединениями мира и ведущими международными экспертами в области колоректальной хирургии.

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, направленные на изучение общепатологических процессов с целью улучшения лечения больных, описание клинических наблюдений, мета-анализы и обзоры литературы по широкому спектру вопросов колопроктологии, а также результаты клинических и экспериментальных исследований.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шельгин Юрий Анатольевич (Москва, Россия) — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», Почетный член Европейского общества колопроктологов (ESCP), главный внештатный специалист-колопроктолог Министерства здравоохранения РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Председатель диссертационного совета 208.021.01

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Ачкасов Сергей Иванович (Москва, Россия) — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Европейского общества колопроктологов (ESCP), член правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

Yves Panis (Париж, Франция) — профессор, Université Paris VII, Professor of Digestive Surgery, Заведующий отделением колоректальной хирургии Beaujon hospital, член Европейской Ассоциации колопроктологов

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Рыбаков Евгений Геннадьевич (Москва, Россия) — доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела онкопроктологии, Ответственный секретарь журнала «Колопроктология», член правления Ассоциации колопроктологов России, почетительского совета European Society of Coloproctology (ESCP), Лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

AIM AND SCOPE

The purpose of the journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) is to highlight current trends and scientific achievements in colorectal surgery.

Diseases of the colon, anus, pelvic floor, and perineum are among the most common; and coloproctology is the most dynamically developing surgical specialty.

Colorectal cancer occupies one of the leading positions in the structure of oncological diseases. There is a steady increase in inflammatory bowel diseases, diverticular disease, stoma patients.

Diagnostic and treatment options for hemorrhoid disease, anal fistula, anal fissure, and anal incontinence are constantly changing.

Coloproctologists in Russia, as in the rest of the world, intensively interact with oncologists, gastroenterologists, general surgeons, endoscopists, pathophysiology, and specialists in other scientific and practical areas of medical activity.

The target audience of the journal is coloproctologists, as well as doctors of other specialties, whose interest is focused on diseases of the colon, rectum, anus, pelvic floor and perineum.

The journal *Koloproktologia* (Russian Journal of Coloproctology) unites coloproctologists of Russia in close cooperation with professional associations of the world and leading international experts in the field of colorectal surgery.

The journal publishes original articles, the results of basic research aimed at studying general pathological processes in order to improve the treatment of patients, clinical cases, meta-analyses, and literature reviews on a wide range of coloproctology issues, as well as the results of clinical and experimental studies.

CHIEF EDITOR

Yuri A. Shelygin (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, academician of RAS, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Honorary member of ESCP, President of the Russian Association of Coloproctology

SPIN-код: 7989-8228

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Author ID: 480259

SCOPUS: ID 57213760286

CO-EDITORS

Sergei I. Achkasov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), Professor, corresponding member of RAS, director of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, member of ESCP.

SPIN-код: 5467-1062

ORCID: 0000-0001-9294-5447

Author ID: 265142

SCOPUS: ID 6603349645

Yves Panis (Paris, France) — MD, PhD, Université Paris VII, Professor of Surgery, Head of the Department of Colorectal Surgery, Beaujon Hospital.

ORCID: 0000-0001-9553-9727

SCOPUS: ID 35275860400

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny G. Rybakov (Moscow, Russia) — Dr. of Sci. (Med.), professor of RAS, Head of oncoproctology department at the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

SPIN-код: 9599-3390

SCOPUS: ID 6602247157

Author ID: 676063

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК, для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям (по состоянию на 07.12.2022)

с 28.12.2018:

14.01.13 — Лучевая диагностики, лучевая терапия (медицинские науки)

14.01.12 — Онкология (медицинские науки)

14.01.17 — Хирургия (медицинские науки)

14.01.19 — Детская хирургия (медицинские науки)
14.03.02 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 15.10.2019:

14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

с 01.02.2022:

3.1.6 — Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.9 — Хирургия (медицинские науки)

3.1.11 — Детская хирургия (медицинские науки)

3.3.2 — Патологическая анатомия (медицинские науки)

с 14.04.2022:

1.5.7 — Генетика (биологические науки)

1.5.7 — Генетика (медицинские науки)

3.1.25 — Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30 — Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выпадение прямой кишки (K62.2, K62.3), взрослые 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., Суровегин Е.С., Фоменко О.Ю., Игнатенко М.А., Сушков О.И.

Клиническая картина и качество жизни пациентов с различными типами мегаколон 23

Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю., Костарев И.В.

Эффективность геля 0,3% нифедипина в сочетании с 2,0% лидокаина и БТА 80Ед при лечении хронической анальной трещины. Пилотное рандомизированное исследование. Предварительные результаты 33

Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е., Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Харитонов Л.С., Мытников А.Д., Козлов Н.С., Кельзин А.И., Кузьминов А.Д.

Этапное хирургическое лечение ранений внебрюшинного отдела прямой кишки 41

Сажин А.В., Ермаков И.В., Ивахов Г.Б., Лебедев И.С., Далгатов К.Д., Полторацкий М.В., Шихин И.С., Тимошенко Н.А.

Интракорпоральный изоперистальтический линейный колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз: концепция создания и первые результаты 50

Серебряй А.Б., Титов А.Ю., Костарев И.В., Аносов И.С., Киселев Д.О., Иванова А.С., Игнатенко М.А., Хрюкин Р.Ю., Мудров А.А.

Результаты хирургического лечения ректовагинальных свищей эвагинационным методом 59

Синицын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г.

Открытое ведение раны прямой кишки после трансанальной эндомикрохирургии. Результаты сравнительного рандомизированного проспективного исследования 69

Хабибуллина Л.Р., Щербакова О.В., Шубин В.П., Разумовский А.Ю., Цуканов А.С.

Особенности генетико-фенотипической корреляции у детей с аденоматозным полипозным синдромом 79

Холева А.А., Агабабян Т.А., Невольских А.А., Авдеенко В.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Возможности компьютерной томографии в оценке качества хирургического лечения у пациентов с опухолями правой половины ободочной кишки 87

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТААНАЛИЗ

Аносов И.С., Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Захаров М.А., Ачкасов С.И.

Мезенхимальные стволовые клетки в лечении свищей перианальной области при болезни Крона (систематический обзор литературы и метаанализ). 100

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Казаченко Е.А., Шубин В.П., Отставнов С.С., Цуканов А.С., Хомяков Е.А.

Статус генов *RAS/BRAF* у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы) 112

Симанов Р.Н., Барышева О.Ю.

Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). . . 126

Филь Т.С., Бакулин И.Г.

Искусственный интеллект в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). 136

CONTENTS

CLINICAL GUIDELINES

Rectal prolapse (62.2, 62.3), adults. 10

ORIGINAL ARTICLES

Denis V. Aleshin, Sergey I. Achkasov, Dmitriy G. Shakhmatov, Evgeniy S. Surovegin, Oksana Yu. Fomenko, Maria A. Ignatenko, Oleg I. Sushkov

Clinical manifestations and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel 23

Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva, Ivan V. Kostarev

Effectiveness of 0.3% nifedipine gel combined with 2.0% lidocaine and BTA 80 U in treatment of chronic anal fissure. Pilot randomized study. Preliminary results 33

Igor N. Pesikin, Sergey N. Perekhodov, Igor E. Onnitsev, Eduard N. Artemkin, Aleksey A. Sokolov, Ludmila S. Kharitonova, Aleksey D. Mytnikov, Nikolay S. Kozlov, Aleksey I. Kelzin, Aleksey D. Kuzminov

Staged surgical treatment of wounds of the extra-abdominal rectum 41

Alexander V. Sazhin, Igor V. Ermakov, Georgy B. Ivakhov, Igor S. Lebedev, Kamil D. Dalgatov, Mikhail V. Poltoratsky, Ivan S. Shikhin, Nikita A. Timoshenko

Intracorporal isoperistaltic linear colorectal "side-to-side" (overlap) anastomosis: invention concept and primary results. 50

Alena B. Serebriy, Aleksandr Yu. Titov, Ivan V. Kostarev, Ivan S. Anosov, Dmitry O. Kiselev, Anastasiya S. Ivanova, Mariya A. Ignatenko, Roman Yu. Khryukin, Andrei A. Mudrov

Evagination method for rectovaginal fistulas 59

Sinitsyn R.K., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., Khomyakov E.A., Rybakov E.G.

Open management of rectal wound after transanal endoscopic microsurgery: randomized prospective study. 69

Linara R. Khabibullina, Olga V. Shcherbakova, Vitaly P. Shubin, Alexander Yu. Razumovsky, Alexey S. Tsukanov

Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome . . 79

Anna A. Kholeva, Tatev A. Agababian, Aleksey A. Nevolskikh, Violetta A. Avdeenko, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

Computed tomography in quality control of surgery for right colon cancer 87

META-ANALYSIS

Ivan S. Anosov, Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Mark A. Zakharov, Sergey I. Achkasov

Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis) 100

CONTENTS

REVIEW

Ekaterina A. Kazachenko, Vitaly P. Shubin, Stanislav S. Otstanov, Alexey S. Tsukanov,
Evgeny A. Khomyakov

The *RAS/BRAF* genes status in patients with colorectal cancer (review) 112

Ruslan N. Simanov, Olga Y. Barysheva

Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review) 126

Tatiana S. Fil', Igor G. Bakulin

Artificial intelligence in the diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases
(review) 136

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-10-22>



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выпадение прямой кишки (K62.2, K62.3), взрослые

Шельгин Ю.А.^{1,9}, Ачкасов С.И.^{1,9}, Алешин Д.В.¹, Бирюков О.М.¹,
Грошилин В.С.², Кашников В.Н.¹, Костарев И.В.¹, Костенко Н.В.⁶,
Москалев А.И.¹, Мудров А.А.¹, Муравьев А.В.⁵, Олейник Н.В.¹⁰,
Половинкин В.В.⁷, Тимербулатов В.М.³, Титов А.Ю.¹, Фоменко О.Ю.¹,
Фролов С.А.^{1,4}, Хитарьян А.Г.⁸

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Салыма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (пер. Нахичеванский, здание 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

³ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России (ул. Ленина, д. 3, Республика Башкортостан, г. Уфа, 450008, Россия)

⁴ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117321, Россия)

⁵ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя (ул. Балакирева, д. 5, г. Ставрополь, 355018, Россия)

⁶ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия)

⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия)

⁸ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону (ул. Варфоломеева 92А, г. Ростов-на-Дону, 344011, Россия)

⁹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 123995, Россия)

¹⁰ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» Министерства здравоохранения Белгородской области (ул. Некрасова, д. 8/9, Белгородская область, г. Белгород, 308007, Россия)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шельгин Ю.А., и соавт. Клинические рекомендации. Выпадение прямой кишки (K62.2, K62.3) взрослые. Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 10–22. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-10-22>

CLINICAL GUIDELINES

Rectal prolapse (62.2, 62.3), adults

Yuri A. Shelygin^{1,9}, Sergey I. Achkasov^{1,9}, Denis V. Alyoshin¹, Oleg M. Biryukov¹,
Vitaly S. Groshilin², Vladimir N. Kashnikov¹, Ivan V. Kostarev¹,
Nikolay V. Kostenko⁶, Aleksey I. Moskalev¹, Andrey A. Mudrov¹,
Alexander V. Muravyov⁵, Natalia V. Oleinik¹⁰, Vadim V. Polovinkin⁷,
Vil M. Timerbulatov³, Alexander Yu. Titov¹, Oksana Yu. Fomenko¹,
Sergey A. Frolov^{1,4}, Alexander G. Khitaryan⁸

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health (trans. Nakhichevan, bld. 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

³Bashkir State Medical University (Lenin st., 3, Republic of Bashkortostan, Ufa, 450008, Russia)

⁴Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117321, Russia)

⁵Stavropol City Clinical Hospital No. 2 (Balakireva st., 5, Stavropol, 355018, Russia)

⁶Astrakhan State Medical University (Bakinskaya st., 121, Astrakhan, 414000, Russia)

⁷Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (May 1 st., 167, Krasnodar, 350086, Russia)

⁸Rostov-on-Don Private healthcare institution Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” (Varfolomeeva st., 92A, Rostov-on-Don, 344011, Russia)

⁹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

¹⁰Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph (Nekrasova st., 8/9, Belgorod, 308007, Russia)

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Shelygin Y.A., et al. Clinical guidelines. Rectal prolapse (62.2, 62.3), adults. *Koloproktologia*. 2024;23(3):10–22. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-10-22>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКР — Ассоциация колопроктологов России

БОС — биологическая обратная связь

ЗАПК — запирающий аппарат прямой кишки

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

РФП — радиофармпрепарат

СОП — синдром опущения промежности

СОД — синдром обструктивной дефекации

ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование

ФРД — функциональное расстройство дефекации

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Синдром опущения промежности (СОП) — совокупность заболеваний, возникающих вследствие опущения или выпадения органов таза. Эти заболевания могут существовать как отдельные нозологические формы (ректоцеле, выпадение прямой кишки, энтероцеле).

Синдром обструктивной дефекации (СОД) — нарушение опорожнения прямой кишки, обусловленное анатомическими изменениями заднего отдела тазового дна, такими как ректоцеле, внутренняя инвагинация и выпадение прямой кишки, энтероцеле и сигмоцеле в сочетании с дискоординацией и/или атрофией мышц тазового дна.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1 Определение

Выпадение прямой кишки — выпячивание или выход всех слоёв прямой кишки наружу через заднепроходное отверстие [1–3,73].

Синоним: ректальный пролапс.

Внутреннее выпадение прямой кишки — инвагинация стенки прямой и/или сигмовидной кишки без

выхода наружу, т.е. стенка прямой кишки пролабирует в ее просвет, но не выпадает через задний проход [1,4–6,26].

Синоним: внутренняя (интаректальная) инвагинация прямой кишки.

Выпадение анального канала — выпадение стенок анального канала через анальное отверстие [1–3,12].

Синоним: выпадение заднего прохода.

1.2 Этиология и патогенез

Наружное и внутреннее выпадение прямой кишки и выпадение анального канала развиваются вследствие слабости связочно-мышечного аппарата органов таза. Эти заболевания принято считать нозологическими формами синдрома опущения промежности, возникающего чаще у женщин. Соответственно, выпадение прямой кишки, анального канала чаще отмечается у представительниц женской половины населения. Однако у мужчин, подвергавшихся в течение жизни воздействию характерных факторов риска, может развиваться опущение тазового дна с выпадением или внутренней инвагинацией прямой кишки [1–3,8–12,18,21].

Риск развития заболевания у женщин увеличивается при осложненном течении беременности и родов, в том числе при хирургических пособиях при родах, при стремительных родах, разрывах промежности, родах крупным плодом [8].

Выпадение прямой кишки может развиваться вследствие тяжелых физических нагрузок или интенсивных занятий спортом, причем не только сопровождающихся поднятием тяжестей. В основе влияния этих факторов лежит повышение внутрибрюшного давления, а также резкие вертикальные нагрузки, ведущие к смещению органов таза в сагиттальной плоскости [10].

Следующим фактором риска, провоцирующим опущение тазовых органов с последующим выпадением

прямой кишки и анального канала, можно считать хронические заболевания кишечника и легких. Хронический запор, провоцирующий частое и интенсивное натуживание, упорный кашель приводят к многократному резкому повышению внутрибрюшного давления и, как следствие, перерастяжению мышечно-фасциальных структур тазового дна, обеспечивающих нормальное положение органов.

К особенностям конституции организма и строения прямой кишки, которые могут послужить причиной развития выпадения прямой кишки, относят большую глубину прямокишечно-маточного углубления у женщин и прямокишечно-пузырного у мужчин, диастаз порций леватора, недостаточную фиксацию прямой кишки к крестцу, слабость анального сфинктера [10–12].

Среди патогенетических механизмов развития ректального пролапса выделяют три основных теории. Первая, т.н. «грыжевая», теория, описывает механизм, согласно которому при повышении внутрибрюшного давления в Дугласов карман смещаются петли тонкой кишки, раздвигая порции леваторов и оказывая прямое воздействие на тазовую брюшину и прямую кишку. Под этим давлением передняя стенка кишки постепенно начинает смещаться вниз, по типу скользящей промежуточной грыжи, постепенно достигая анального отверстия и, с течением времени, выпадая за его пределы [12]. Вторая теория — инвагинационная. Первичное значение в генезе выпадения придается прямокишечной инвагинации, возникающей вследствие слабости связочно-мышечного аппарата, а все остальные изменения («расслабление жома, рубцовое перерождение стенки кишки») считаются вторичными [13,14]. Согласно третьей, нейрогенной, теории генеза ректального пролапса, в основе выпадения лежит первичное поражение полового нерва, что приводит к опущению тазового дна и выпадению прямой кишки [15,16]. В клинической практике порой приходится сталкиваться с сочетанием различных механизмов возникновения ректального пролапса, и вышеописанные теории не могут объяснить все многообразие случаев выпадения. Поэтому Altmeier W.A. с соавт. высказали предположение, согласно которому теория скользящей грыжи и теория инвагинации отнюдь не исключают, а дополняют друг друга и вносят совокупный вклад в патогенез заболевания [17].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выпадение прямой кишки и анального канала составляет, в среднем, 9% от всех колопроктологических заболеваний или от 0,3% до 5,2% среди пациентов общехирургических стационаров [19,31,91].

Женщины в возрасте старше 50 лет в 6 раз чаще мужчин страдают выпадением прямой кишки и анального канала [8,9,18–20]. Традиционно считается, что ректальный пролапс является следствием тяжёлых многократных родов, однако около 1/3 пациенток с данным заболеванием являются нерожавшими [2]. Пик заболеваемости приходится на седьмое десятилетие у женщин, однако у мужчин эта проблема может развиваться в возрасте 40 лет и ранее. Ректальный пролапс, возникающий в молодом возрасте, чаще всего диагностируется на фоне аутизма, задержки психомоторного развития, а также различных психических заболеваний, требующих длительного приёма нейролептиков [21]. У 31% больных заболевание развивается на фоне тяжёлого физического труда [22].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Болезни органов пищеварения (XI)

Другие болезни кишечника (K62)

K62.2 Выпадение заднего прохода.

K62.3 Выпадение прямой кишки.

K62.6 Язва заднего прохода и прямой кишки.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Оксфордская рентгенологическая классификация [23]:

1. Высокая ректо-ректальная инвагинация (выпадение остаётся выше пуборектальной линии).
2. Низкая ректо-ректальная инвагинация (пролапс на уровне пуборектальной линии).
3. Высокая ректо-анальная инвагинация (пролапс доходит до анального канала).
4. Низкая ректо-анальная инвагинация (пролапс в анальном канале, но не выходит за анальную складку).
5. Наружное выпадение прямой кишки.

Классификация НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих [1,24,63]:

Стадии выпадения прямой кишки:

Стадии	Симптоматика
1	Прямая кишка выпадает только при акте дефекации
2	Прямая кишка выпадает при дефекации и физической нагрузке
3	Прямая кишка выпадает при ходьбе

Фазы компенсации функции мышц тазового дна [1,24]:

- фаза компенсации — выпавшая кишка вправляется за счёт сокращения мышц тазового дна;

- фаза декомпенсации — вправление кишки осуществляется только при помощи руки.

Степени недостаточности анального сфинктера [24,25]:

Степень	Симптоматика
1	Недержание газов
2	Недержание слизистых вод и жидкого кала
3	Недержание всех компонентов кишечного содержимого

Пояснения к формулировке диагноза

При формулировке диагноза следует отражать наличие наружного и/или внутреннего компонента, указать стадию выпадения при полном выпадении, фазу компенсации функции мышц тазового дна, а также степень недостаточности анального сфинктера.

Примеры формулировок диагноза:

1. «Внутреннее выпадение прямой кишки. Опущение промежности в фазе компенсации функции мышц тазового дна».
2. «Выпадение прямой кишки 1 ст. в фазе компенсации функции мышц тазового дна, недостаточность анального сфинктера 2 ст.».

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основным клиническим симптомом является наличие выпадения или выворачивания прямой кишки через задний проход во время акта дефекации с последующим самостоятельным или ручным вправлением, выделения слизи из заднего прохода. Пациенты с внутренней инвагинацией, как правило, предъявляют жалобы на чувство неполного опорожнения, затруднения эвакуации кишечного содержимого, ощущение препятствия на выходе из кишки, что в совокупности составляет синдром обструктивной дефекации [5,26]. Также у 50–75% пациентов с выпадением прямой кишки отмечается недержание кишечного содержимого (газов, жидкого кала) [23,27,28].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Необходимыми и достаточными критериями установления диагноза «выпадение прямой кишки» являются данные клинического обследования, а именно данные физикального обследования, при котором выявляется полностенное циркулярное выпадение или выворачивание прямой кишки через задний проход при натуживании или акте

дефекации. При отсутствии подтверждения выпадения прямой кишки при клиническом обследовании диагноз устанавливают на основании объективных данных инструментальных методов обследования, в первую очередь, на основании дефекографии [1,13,32,39,40].

2.1 Жалобы и анамнез

При наружном выпадении прямой кишки пациенты предъявляют жалобы на факт выворачивания прямой кишки через задний проход при дефекации, физических нагрузках или переходе в вертикальное положение. Выпавшая прямая кишка вправляется самостоятельно или требует ручного пособия. Выпавшая часть прямой кишки может иметь разную форму, размеры и длину [29].

При внутреннем выпадении прямой кишки отмечают следующие жалобы:

- затруднение опорожнения прямой кишки;
- ощущение неполного опорожнения;
- необходимость давления рукой на промежность или введения пальца в просвет кишки для опорожнения;
- выделение крови при дефекации (при наличии солитарной язвы или повреждении слизистой прямой кишки) [1,2,26,30].

Все указанные симптомы объединяются в синдром обструктивной дефекации.

Примерно 50–75% пациентов с выпадением прямой кишки жалуются на недержание кала, а 25–50% — на запоры [28–31].

При сборе анамнеза следует обращать внимание на количество родов, выяснять характер родовой деятельности (стремительные роды, инструментальное вспоможение), профессиональные вредности (тяжелые физические нагрузки), наличие запоров или хронических заболеваний легких, т.е. выявлять факторы, способствующие развитию выпадения прямой кишки [22,32–34].

Также крайне важно не только выяснить как развивалась клиническая картина болезни, но и выявить те основные факторы, которые могли способствовать развитию болезни, оценить их выраженность в настоящее время, возможность их коррекции.

Основные факторы (производящие), способствующие развитию выпадения [1–3,8–12,22]:

- тяжелые физические нагрузки с повышением внутрибрюшного давления;
- запоры и длительные натуживания при дефекации;
- степень анальной инконтиненции;
- наследственность;
- неустойчивый стул;
- беременность и роды;
- хронические обструктивные заболевания легких.

Таблица 1. Нормальные показатели дефекографии [39]
Table 1. Normal defecography parameters [39]

Состояние	Положение кишки относительно лобково-копчиковой линии (см.)	Время опорожнения прямой кишки (сек.)	Остаточный объем (%)
Покой	-2,9 ± 0,9	12,6 ± 4,2	16,5% ± 5,3
Волевое сокращение	-1,7 ± 1,2		
Натуживание	-5,6 ± 1		

Тщательный учёт всех анамнестических факторов крайне важен при выборе способа хирургического лечения.

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на выпадение прямой кишки проводить наружный осмотр области промежности и заднего прохода и пальцевое исследование прямой кишки [1,2,3,7,16,18,24,25,30].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: осмотр пациента на гинекологическом кресле позволяет обнаружить выпадение прямой кишки, когда при натуживании происходит выпячивание всех слоев кишечной стенки за пределы анального канала. Выпавший участок кишки может иметь форму цилиндра или шара разной длины и ширины. При этом во время его пальпации, помимо слизистого слоя, определяется мышечный слой кишечной стенки. Если при осмотре в кресле выпадение прямой кишки не происходит, необходимо произвести осмотр с натуживанием на корточках. Как правило, выпадение прямой кишки развивается у пациентов с астеничным типом телосложения, кроме того, есть данные о развитии данного состояния у пациентов, имеющих психоневротические расстройства. При внутреннем выпадении прямой кишки при пальцевом исследовании определяется избыточная складчатость кишечной стенки. Также можно выявить спазмированную пуборектальную мышцу, не расслабляющуюся при натуживании, уплотнение и язвенный дефект стенки прямой кишки при солитарной язве.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Специфической лабораторной диагностики выпадения прямой кишки не существует. Лабораторные диагностические исследования следует выполнять пациентам в ходе подготовки и планирования хирургического вмешательства для исключения сопутствующих заболеваний и состояний, а также при необходимости проведения дифференциальной диагностики.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальное обследование с использованием эндоскопических, рентгенологических

и физиологических методов позволяет определить степень выраженности синдрома опущения промежности, на фоне которого происходит выпадение прямой кишки, а также наличие сопутствующих признаков СОП (ректоцеле, сигмоцеле, диссинергия тазовых мышц) и функциональное состояние толстой кишки, а также исключить другие заболевания колопроктологического профиля [37–39,44,45].

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на выпадение прямой кишки выполнение аноскопии и ректороманоскопии [3,25,73].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: при аноскопии и ректороманоскопии можно обнаружить избыточную подвижность складок, внедряющихся в тубус ректоскопа при натуживании — характерный эндоскопический симптом внутренней инвагинации. Кроме этого, можно выявить проявления синдрома солитарной язвы и различные изменения слизистой оболочки прямой кишки. Они могут быть в виде небольших участков инфильтрации и гиперемии, язвенных дефектов 0,5–3 см в диаметре, преимущественно локализующихся по передней полуокружности прямой кишки в 5–10 см от анального отверстия, а также полиповидных образований, порой циркулярно охватывающих кишечную стенку. Полиповидные разрастания на слизистой оболочке прямой кишки, как проявления солитарной язвы, встречаются в 25% случаев. У 18% больных выявляются участки гиперемии слизистой, а в 57% случаев имеются множественные смешанные изменения стенки прямой кишки.

• **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на выпадение прямой кишки выполнение дефекографии [13,32,39,40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: при дефекографии определяют положение прямой кишки относительно лобково-копчиковой линии в покое, при волевом сокращении, время ее опорожнения и остаточный объем. Данные дефекографии позволяют сделать заключение о степени СОП, выявить внутреннюю инвагинацию прямой кишки и сопутствующие ей изменения, такие как ректоцеле, сигмоцеле и диссинергия мышц тазового дна (Табл. 1).

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на выпадение прямой кишки, предъявляющим жалобы на длительные задержки стула (более 3 дней), исследование времени транзита по желудочно-кишечному тракту с использованием рентгеноконтрастных или радиоизотопных маркеров [41–43].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: исследование пассажа по ЖКТ имеет большое значение для выявления медленно-транзитных запоров, которые могут быть одним из пусковых механизмов развития выпадения прямой кишки. При этом после приема контрастного вещества через рот осуществляется ежедневный рентгенологический контроль его продвижения по ЖКТ. Исследование проводят на фоне обычного для пациента режима питания, а также обращают внимание на наличие или отсутствие стула во время диагностической процедуры. В норме кишка полностью опорожняется от контрастной взвеси в течение 48–72 часов. Время транзита свыше 72 часов говорит о нарушении функции кишки. В функционально скомпрометированных отделах стаз контрастного вещества может превышать 96 часов. Интерпретация данных пассажа по толстой кишке должна производиться с учетом показателей дефекографии. Это позволяет определить функциональные особенности толстой кишки — преобладание медленно-транзитного запора или эвакуаторных нарушений [39,40].

• **Рекомендуется** всем пациентам с выпадением прямой кишки выполнять исследование функций сфинктерного (запирательного) аппарата прямой кишки (сфинктерометрию), а при технической возможности — исследование проводимости по половым нервам [37,44–47,51,55,57].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: комплексная сфинктерометрия проводится для оценки нервно-рефлекторной деятельности сфинктера прямой кишки и определения степени анальной инконтиненции. Исследование выполняется с помощью калиброванного манометрического датчика, введенного в прямую кишку на глубину 3,5–4,0 см, с проведением пробы на утомляемость мышц наружного сфинктера и мышц тазового дна, а также пробы с натуживанием для исключения ФРД. Нормальные показатели комплексной сфинктерометрии приведены в таблице 2.

Исследование проводимости по половым нервам производят для оценки соматической иннервации мышц тазового дна. Его выполняют при помощи стимуляции специальным электродом дистальных ветвей половых нервов в точке их

Таблица 2. Нормативы показателей комплексной сфинктерометрии [56]

Table 2. Standards of indicators of complex sphincterometry [56]

Параметр	Женщины	Мужчины
Среднее давление покоя (мм рт. ст.)	41–63	43–61
Максимальное давление сокращения (мм рт. ст.)	110–178	121–227
Среднее давление сокращения (мм рт. ст.)	88–146	106–190
Градиент давления при волевом сокращении, (мм рт. ст.)	59–115	78–166
Максимальное давление при кашле (мм рт. ст.)	76–126	45–175
Минимальное давление при PUSH-тесте (мм рт. ст.)	28–52	19–43
Процент релаксации при PUSH-тесте	19–40%	20–60%

входа в седалищно-прямокишечную ямку у седалищных остей. Время проведения импульса оценивается как латентность полового нерва. В норме она составляет $2,0 \pm 0,2$ мс. Пациенты с увеличением латентности половых нервов могут иметь большую степень недержания кала после хирургической коррекции пролапса, хотя прямой корреляционной зависимости этих состояний не обнаружено [46,47,55].

2.5 Иные диагностические исследования

Нет.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Консервативное лечение

• Консервативное лечение рекомендуется всем пациентам с выпадением прямой кишки и анального канала для ликвидации запоров [48–50].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: специальная литература не содержит данных об излечении выпадения прямой кишки и анального канала у взрослых консервативными методами. Консервативное лечение носит исключительно симптоматический характер и направлено на нормализацию моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, ликвидацию или уменьшение интенсивности болевого синдрома, уменьшения выраженности воспалительных изменений в стенке прямой кишки, а также анального недержания. У больных с выраженными сопутствующими заболеваниями, когда риск хирургического лечения превышает ожидаемый эффект операции, можно использовать ряд приемов, способствующих уменьшению

отрицательных последствий выпадения прямой кишки и анального канала — ручное пособие при дефекации, упражнения, направленные на повышение тонуса мышц тазового дна.

• Пациентам с внутренним выпадением прямой кишки и ФРД **рекомендуется** БОС-терапия [45,51–53].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: цель терапии — моделирование режима работы мышц тазового дна, необходимого для осуществления эффективного акта дефекации. Метод основан на принципе обратной связи, который заключается в предоставлении пациенту аудиовизуальной информации о состоянии и изменении некоторых собственных физиологических процессов. На практике это реализуется в виде установки датчиков в анальный канал, на кожу промежности или брюшного пресса, и выведения с них данных о состоянии мышц на экран, находящийся перед глазами пациента. В зависимости от полученных сигналов пациент может изменять мышечные сокращения при помощи волевых усилий и улучшать функцию мышц тазового дна. Упражнения выполняются 15–30 раз. Курс 10–15 сеансов. По разным данным эффект от БОС-терапии отмечается у 70% пациентов с ФРД, а у 50% эффект сохраняется в отдалённом периоде [45,51–53].

3.2 Хирургическое лечение

Хирургический метод является основным при лечении выпадения прямой кишки. Существует множество способов коррекции ректального пролапса. В зависимости от доступа они подразделяются на промежностные и трансабдоминальные вмешательства. Выбор операции зависит от возраста пациента, наличия тяжёлых сопутствующих заболеваний, состояния моторно-эвакуаторной функции кишечника, предпочтений хирурга и его опыта. Трансабдоминальные вмешательства предпочтительны у пациентов без выраженных сопутствующих заболеваний и низкой степени анестезиологического риска, тогда как промежностные вмешательства обычно выполняются пациентам пожилого и старческого возраста с выраженными сопутствующими заболеваниями и состояниями [59–62,64–82].

3.2.1. Трансабдоминальные операции

• При низкой степени анестезиологического риска пациентам с выпадением прямой кишки **рекомендуется** хирургическое лечение трансабдоминальным доступом [60–62].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарий: трансабдоминальные вмешательства обеспечивают лучшие функциональные

результаты и низкую частоту рецидивов (6%–15%) по сравнению с трансперинеальными, что делает их операциями выбора при лечении ректального пролапса [59]. Практически все трансабдоминальные операции могут выполняться как открытым, так и лапароскопическим способом.

Шовная ректопексия — операция Зеренина-Кюммеля

Справа от прямой кишки на уровне мыса крестца вскрывается тазовая брюшина. Разрез продлевается вниз до дна Дугласова кармана, огибая кишку спереди. Производится мобилизация прямой кишки по задней и правой боковой полуокружностям до леваторов. Затем, начиная от мыса крестца, в дистальном направлении накладываются 3–4 шва нерассасывающимся материалом (полиамид), захватывая продольную связку крестца. Этими же швами, начиная с нижнего, прошивается передняя стенка прямой кишки. При завязывании швов происходит ротация кишки на 180° с её фиксацией к крестцу. Тазовая брюшина ушивается над кишкой с созданием дубликатуры для того, чтобы ликвидировать глубокий Дугласов карман [63]. По данным литературы, частота рецидивов после шовной ректопексии составляет от 3% до 14% [24,63]. Эта методика может вызвать возникновение запоров или усиление уже существующих нарушений транзита в отдалённые сроки после операции у 50% оперированных больных [24].

Заднепетлевая ректопексия (операция Уэллса)

Рассекают тазовую брюшину с обеих сторон от прямой кишки, обнажая мыс крестца. Кишку мобилизуют по задней и боковым полуокружностям до уровня леваторов. К крестцу двумя швами с использованием нерассасывающегося материала (полиамид) подшивается в поперечном к оси крестца направлении сетка полипропиленовая хирургическая (8 × 3 см). Мобилизованная кишка без избыточного натяжения помещается на аллотрансплантат, и свободные края сетки фиксируются нерассасывающимся материалом (полиамид) к боковым стенкам кишки (2 шва с каждой стороны). Тазовая брюшина ушивается над сеткой. Частота рецидивов после заднепетлевой ректопексии составляет 6–15%, а улучшение держания в послеоперационном периоде происходит у 3–40% пациентов [68–70]. Вероятность запоров составляет от 19% до 45% [71].

Ректо(кольпо)сакропексия

После рассечения тазовой брюшины справа от прямой кишки производится её мобилизация по передней и правой боковой полуокружностям до латеральной связки. У мужчин по передней полуокружности кишка мобилизуется до границы средне- и нижнеампулярного отделов. У женщин при сопутствующем

ректоцеле операция выполняется с расщеплением ректовагинальной перегородки и мобилизацией передней стенки кишки до анального сфинктера. Сетка полипропиленовая хирургическая (10 × 3 см) подшивается тремя-четырьмя нерассасывающимся швами (полиамид) ко всей поверхности мобилизованной передней стенки прямой кишки. У женщин двумя дополнительными швами к сетке фиксируется задний свод влагалища. Затем свободный конец сетки крепится к надкостнице 1-го крестцового позвонка двумя нерассасывающимся швами (полиамид), и операция завершается ушиванием тазовой брюшины над сеткой. Частота рецидивов после ректо(кольпо)сакропексии составляет 3–15%, а средняя частота послеоперационных осложнений — 23%. Возникновение или увеличение выраженности запоров в послеоперационном периоде было отмечено лишь у 14,4% пациентов [64–67].

3.2.2. Промежностные операции

Рекомендуется при выпадении прямой кишки пациентам пожилого и старческого возраста с выраженными сопутствующими заболеваниями и состояниями, выполнять оперативные вмешательства промежностным доступом [25,74–83].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий:

Операция Делорма

Трансанально, отступя 2 см от зубчатой линии, циркулярно рассекают слизистую оболочку прямой кишки. Последнюю острым путём отделяют от мышечного слоя выпавшей части кишки и отсекают. На мышечную стенку прямой кишки накладывают 4–5 вертикальных швов для создания мышечного валика, а затем восстанавливают целостность слизистой оболочки. Положительной стороной данного вмешательства является малая травматичность. Однако вероятность развития рецидива пролапса после этого метода выше, чем при трансабдоминальных операциях, и составляет 4–38% [75,76]. Воспалительные осложнения, задержка мочеиспускания, кровотечение и запоры встречаются в послеоперационном периоде в 4–12% случаев [74,77].

Промежностная резекция прямой кишки (операция Альтмейера)

На 2 см выше зубчатой линии производят циркулярный разрез всей толщи кишечной стенки. Трансанально мобилизуют прямую кишку и дистальный отдел сигмовидной с перевязкой кровеносных сосудов в максимальной близости от кишечной стенки до уровня, при котором дальнейший пролапс кишки невозможен. После пересечения ободочной кишки

и удаления препарата накладывают анастомоз ручным швом или с помощью швейного аппарата.

При малой травматичности данного оперативного вмешательства число осложнений после его выполнения достигает 10–12%, в том числе кровотечение из линии швов, тазовые абсцессы и несостоятельность анастомоза [78]. Частота рецидивов колеблется от 16% до 30% [2,20,79,80]. Ряд хирургов дополнительно к ректосигмоидэктомии выполняют леваторопластику. В литературе есть сообщения, что применение леваторопластики уменьшает частоту рецидивов до 7% [81,82].

Трансанальная проктопластика (операция Лонго)

Операцию выполняют пациентам с внутренним выпадением прямой кишки, не осложнённым солитарной язвой.

При выполнении данной операции используют два специальных циркулярных швейных аппарата. В анальный канал вводят аноскоп, идентифицируют инвагинированную стенку прямой кишки. Затем накладывают два слизисто-мышечных полукишечных шва на переднюю полуокружность прямой кишки (викрил на игле 5/8), захватывая инвагинат. Расстояние между швами составляет 1–2 см в зависимости от выраженности пролапса. После введения в прямую кишку головки аппарата на ней зашивают наложенные швы и производят резекцию избыточных тканей при помощи циркулярного степлера. Аналогичным образом поступают и с задней стенкой.

Частота осложнений после операции Лонго варьирует от 15 до 37% [83–87]. Чаще всего встречается императивный позыв на дефекацию (40%), однако спустя год он сохраняется лишь у 10% пациентов [88].

По данным литературы, хорошие функциональные результаты лечения в первые месяцы после операции достигают 90%, однако через 18 месяцев возврат симптоматики отмечается у 52% пациентов [89,90].

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

4.1 Реабилитация

• Всем пациентам, перенесшим хирургические вмешательства по поводу выпадения прямой кишки **рекомендуются** реабилитационные мероприятия [25,91].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий.

Общие принципы реабилитации после хирургического лечения выпадения прямой кишки:

1. Комплексная оценка исходного состояния пациента и формулировка программы реабилитации;
2. Составление плана необходимых для реабилитации диагностических и лечебных мероприятий;
3. Мультидисциплинарный принцип организации реабилитационной помощи;
4. Контроль эффективности проводимой терапии в процессе восстановительного лечения и по окончании курса реабилитации.

Этапы реабилитации пациентов после хирургического лечения:

1-й этап — ранняя реабилитация, со 2 по 7 сутки после хирургического вмешательства. В данный период пациент находится на стационарном лечении в течение 3–5 дней, на данном этапе осуществляется контроль гемостаза, раневого процесса (в том числе инфекционно-воспалительных осложнений) и купирование послеоперационного болевого синдрома.

2-ой этап: в течение 21 дня в амбулаторных условиях, при соблюдении лечебно-оздоровительного режима. Немаловажным является контроль физической активности, которая способствует ускорению репаративных процессов и заживлению послеоперационных ран. Лечебное питание является одним из важных компонентов послеоперационной реабилитации на раннем этапе и способствует нормализации функции желудочно-кишечного тракта, устранению запоров и нормальной консистенции стула. С этой целью пациентам рекомендуется потребление адекватного количества жидкости и пищевых волокон, обладающих высокой водоудерживающей способностью, что позволяет размягчить консистенцию стула и восстановить полноценную дефекацию с исключением необходимости натуживаний для опорожнения прямой кишки.

3-й этап с 30–45 сутки после операции проводится мультидисциплинарной бригадой, включающей врача-колопроктолога, врача-гастроэнтеролога и врача функциональной диагностики. Суть процесса реабилитации на данном этапе заключается в динамическом контроле над общим (соматическим и психоэмоциональным) состоянием пациента. Проводится комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, контроль физической активности. Данный этап направлен на регуляцию функции и укрепление мышц тазового дна (гимнастику Кегеля), и продолжение употребления в пищу достаточного количества жидкости и пищевых волокон. У пациентов с наличием диссинергической реакции мышц тазового

дна проводится БОС-терапия. При недостаточном эффекте от лечения курс повторяется через 3 месяца. Также проведение БОС-терапии и тиббиальной нейростимуляции назначается повторными курсами при наличии симптомов анальной инконтиненции. Контрольные осмотры проводят через 1, 3, 6 месяцев после хирургического лечения. Результаты оцениваются по опросникам качества жизни и шкале эвакуаторных нарушений. Кроме этого, необходимо инструментальное обследование через 6, 12, 24, 36 месяцев после операции для объективной оценки анатомического и функционального состояния тазовых органов.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 Профилактика

Профилактика выпадения прямой кишки состоит в устранении факторов риска развития заболевания: повышения внутрибрюшного давления при тяжелых физических нагрузках, запорах, хронических заболеваниях легких, эффективном лечении осложнений после родов, адекватном выполнении акушерских и гинекологических пособий.

В качестве первичной профилактики рецидива заболевания, при имеющихся признаках функциональных нарушений толстой кишки (запор), перед хирургическим лечением назначается консервативная терапия, направленная на подбор режима питания с включением в рацион высоковолокнистых продуктов и большого количества жидкости. В тех случаях, когда функцию кишки не удается улучшить при помощи режима питания, следует использовать слабительные препараты и стимуляторы моторики ЖКТ. Кроме этого, проводится оценка функционального состояния мышц тазового дна и анального держания.

5.2 Диспансерное ведение

Пациентам, перенесшим хирургическое лечение по поводу выпадения прямой кишки, **рекомендуется** динамическое наблюдение у врача-колопроктолога [1,25].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий. Все пациенты, перенесшие хирургическое лечение по поводу выпадения прямой кишки, нуждаются в динамическом наблюдении врача-колопроктолога в течение первого года (1 раз в 6 месяцев). В последующем данная категория пациентов требует контрольных осмотров один раз в год для мониторинга состояния мышц тазового дна и функций тазовых органов [1,25].

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», постановлением Правительства Российской Федерации от 17.11.2021 № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядками оказания помощи по профилю «колопроктология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Госпитализация пациентов с выпадением прямой кишки осуществляется в плановом порядке с целью выполнения хирургического вмешательства. Лечение пациентов этой категории проводится в условиях

специализированного колопроктологического стационара. Оказание медицинской помощи пациентам с выпадением прямой кишки осуществляется врачами-колопроктологами.

Показание для госпитализации:

- подтвержденный диагноз выпадения прямой кишки, и/или выпадения анального канала, и/или внутренней инвагинации прямой кишки.

Показания к выписке пациента:

- при стойком улучшении, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжать лечение амбулаторно под наблюдением врача-колопроктолога;
- при отсутствии показаний к дальнейшему лечению в стационаре;
- при необходимости перевода пациента в другое лечебное учреждение;
- по требованию пациента или его законного представителя;
- в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка стационара, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Отрицательно влияют на исход лечения:

1. Присоединение инфекционных осложнений.
2. Нарушение стула (диарея или запор).
3. Несоблюдение пациентом ограничений двигательной активности и физических нагрузок.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при наружном и внутреннем выпадении прямой кишки и выпадении анального канала

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога/хирурга	Да/Нет
2	Выполнено визуальное исследование при патологии сигмовидной и прямой кишки (при установлении диагноза)	Да/Нет
3	Выполнено трансректальное пальцевое исследование прямой кишки	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при наружном и внутреннем выпадении прямой кишки и выпадении анального канала

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнено трансректальное пальцевое исследование (при установлении диагноза)	Да/Нет
2	Выполнена аноскопия и ректороманоскопия	Да/Нет
3	Выполнена дефекография	Да/Нет
4	Выполнено исследование функционального состояния ЗАПК (сфинктерометрия)	Да/Нет
5	Проведено хирургическое вмешательство, направленное на ликвидацию наружного, и/или внутреннего выпадения прямой кишки, и/или выпадения анального канала	Да/Нет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Издательство «Литтерра». 2012; с.64–89./ Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Handbook of coloproctology. M.: Publishing house "Litterra". 2012; pp. 64–89 (in Russ.).
2. Corman ML. Colon and Rectal Surgery. 2004; p. 151–174.
3. Goldstein SD, Maxwell PJ IV. Rectal Prolapse. *Clinics in Colon and Rectal Surg.* 2011;24(1):39–45.
4. Blaker K, Anandam JL. Functional Disorders: Rectoanal Intussusception. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30:5–11.
5. Felt-Bersma RJ, Cuesta MA. Rectal prolapse, rectal intussusception, rectocele, and solitary rectal ulcer syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001;30:199–222.
6. Hatch Q, Steele SR. Rectal prolapse and intussusceptions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:837–861.
7. Oruc M, Erol T. Current diagnostic tools and treatment modalities for rectal prolapsed. *World J Clin Cases.* 2023;11(16):3680–3693.
8. Fritel X, Ringa V, Varnoux N, et al. Mode of delivery and fecal incontinence at midlife: a study of 2,640 women in the Gazel cohort. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):31–38.
9. Nygaard I, Bradley C, Brandt D. Women`s Health Initiative. Pelvic organ prolapse in older women: prevalence and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2004;104:489–497.
10. Schaffner JI, Wai CY, Boreham MK. Etiology of Pelvic organ prolapsed. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:639–647.
11. DeLancey JOL. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improvement prevention and treatment. *Amer J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1488–1495.
12. Moschcowitz AV. The pathogenesis, anatomy, and cure of prolapse of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1912;15:7–12.
13. Broden B, Snellman B. Procidencia of the rectum studied with cineradiography. A contribution to the discussion of causative mechanism. *Dis Colon Rectum.* 1968;11:330–47.
14. Jeannel R. Results d`une operation de colopexie pour prolapsus invagine du rectum. *Gas hbit.* 1890; v.21.
15. Kuijpers HC. Treatment of complete rectal prolapse: to narrow, to wrap, to suspend, to fix, to encircle, to plicate or to resect? *World J Surg.* 1992;16(5):826–833.
16. Nicholls RJ. Rectal prolapse and the solitary ulcer syndrome. *Ann Ital Chir.* 1994;65(2):157–162.
17. Altemeier WA, Culbertson WR, Schowengerdt C, et al. Nineteen years` experience with the one-stage perineal repair of rectal prolapsed. *Ann Surg.* 1971;173(6):993–1006.
18. Gourgiotis S, Baratsis S. Rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(3):231–243.
19. Kairaluoma MV, IH. Kellokumpu Epidemiologic aspects of complete rectal prolapse. *Scand J Surg.* 2005;94(3):207–210.
20. Madiba TE, Baig MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg.* 2005;140(1):63–73.
21. Marceau C, Parc Y, Debroux E, et al. Complete rectal prolapse in young patients: psychiatric disease a risk factor of poor outcome. *Colorectal Dis.* 2005;7:360–365.
22. Nygaard I, Shaw J, Egger MJ. Exploring the association between lifetime physical activity and pelvic floor disorders: study and design challenges. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(4):819–827.
23. Collinson R, Cunningham C, D`Costa H, et al. Rectal intussusception and unexplained faecal incontinence: findings of a proctographic study. *Colorectal Dis.* 2009;11(1):77–83.
24. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Орлова Л.П., и соавт. Клиника, диагностика и лечение больных с выпадением прямой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1996;6:78–82. / Vorobyov G.I., Shelygin Yu.A., Orlova L.P., et al. Clinic, diagnosis and treatment of patients with rectal prolapse. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 1996;6:78–82. (in Russ.).
25. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. Москва: "МИА". 2006; с. 432. / Vorobyov G.I. Fundamentals of coloproctology. Moscow: MIA. 2006; p. 432. (in Russ.).
26. Blaker K, Anandam JL. Functional Disorders: Rectoanal Intussusception. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2017;30:5–11.
27. Madoff RD, Mellgren A. One hundred years of rectal prolapse surgery. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(4):441–450.
28. Madiba TE, Baig MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapsed. *Arch Surg.* 2005;140:63–73.
29. Shin EJ. Surgical treatment of rectal prolapse. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011;27(1):5–12.
30. Zhu QC, Shen R-R, Qin HL, et al. Solitary rectal ulcer syndrome: Clinical features, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. *World J Gastroenterol.* 2014;21:1s. 20(3):748–744.
31. Kairaluoma MV, Kellokumpu IH. Epidemiologic aspects of complete rectal prolapsed. *Scand J Surg.* 2005;94:207–210.
32. Soares FA, Regadas FS, Murad-Regadas SM, et al. LRole of age, bowel function and parity on anorectocele pathogenesis according to cinedefecography and anal manometry evaluation. *Colorectal Dis.* 2009;11(9):947–950.
33. Blandon RE, Bharucha AE, Melton LJ 3rd, et al. Risk factors for pelvic floor repair after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):601–608.
34. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, et al. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapsed. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:751–756.
35. Cullen J, Rosselli JM, Gurland BH. Ventral Rectopexy for Rectal Prolapse and Obstructed Defecation. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25:34–36.
36. Tou S, Brown SR, Malik AI, et al. Surgery for complete rectal prolapse in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD001758.
37. Фоменко О.Ю., Мудров А.А., Белоусова С.В., и соавт. Роль комплексного нейрофизиологического алгоритма обследования пациентов с синдромом опущения промежности в выявлении нейропатии полового нерва. *Колопроктология.* 2023;22(4):80–88. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-4-80-88](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-80-88) / Fomenko O.Yu., Mudrov A.A., Belousova S.V., et al. The role of a comprehensive neurophysiological algorithm for examining patients with perineal prolapse syndrome in detecting genital nerve neuropathy. *Koloproktologia.* 2023;22(4):80–88. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-4-80-88](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-80-88)
38. Першина А.Е., Трубачева Ю.Л., Веселов В.В., и соавт. Ультразвуковая семиотика солитарной язвы прямой кишки. *Колопроктология.* 2024;23(2):68–75. doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-2-68-75](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-68-75) / Pershina A.E., Trubacheva Y.L., Veselov V.V., et al. Ultrasound semiotics of solitary rectal ulcer. *Koloproktologia.* 2024;23(2):68–75. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-2-68-75](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-68-75)
39. Зароднюк И.В. Рентгенологическая дефекография в обследовании колопроктологических больных. *Радиология — практика.* 2004;2:26–30. / Zorodnyuk I.V. X-ray defecography in the examination of coloproctological patients. *Radiology — practice.* 2004;2:26–30. (in Russ.).
40. Baek HN, Hwang YH, Jung YH. Clinical Significance of Perineal Descent in Pelvic Outlet Obstruction Diagnosed by using Defecography. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010;26(6):395–401.
41. Hutchinson R, Kumar D. Colonic and small-bowel transit studies. In: Wexner S.D., Bartolo D.C., eds. Constipation: etiology, evaluation and management. Oxford: Butterworth-Heinemann, Ltd. 1995; p. 52–62.
42. Van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, et al. Radioisotope determination of regional colonic transit in severe constipation: comparison with radiopaque markers. *Gut.* 1993;34:402–408.
43. McLean RG, Smart RC, Gaston-Parry D, et al. Colon transit scintig-

- raphy in health and constipation using oral iodine-131-cellulose. *J Nuc Med.* 1990;31:985–989.
44. Подмаренкова Л.Ф., Алиева Э.И., Полетов Н.Н., и соавт. Роль функциональных методов исследования запирающего аппарата прямой кишки в выявлении патогенетических механизмов анальной инконтиненции. *Колопроктология.* 2006;2:24–30. / Podmarenkova L.F., Alieva E.I., Polet N.N., et al. The role of functional research methods of the rectal occlusion apparatus in the identification of pathogenetic mechanisms of anal incontinence. *Koloproktologia.* 2006;2:24–30. (in Russ.).
45. Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Бiryukov О.М., и соавт. Диагностика и консервативное лечение функциональных расстройств дефекации. *Колопроктология.* 2016;3:48–54. / Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Biryukov O.M., et al. Diagnosis and conservative treatment of functional defecation disorders. *Koloproktologia.* 2016;3:48–54. (in Russ.).
46. Morren GL, Walter S, Lindehammar H, et al. Evaluation of the sacroanal motor pathway by magnetic and electric stimulation in patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(2):167–172.
47. Tantiplachiva K, Attaluri A, Valestin J, et al. Translumbar and Transsacral Motor Evoked Potentials: a novel test for spinoanorectal neuropathy in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):907–914.
48. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:936–971.
49. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, et al. Randomized clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(7):822–8.
50. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med.* 2011;365(6):527–536.
51. Andromanos N, Skandalakis P, Troupis T, et al. Constipation of anorectal outlet obstruction: pathophysiology, evaluation and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(4):638–646.
52. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dys-synergia. *Gastroenterology.* 2006;130:657–664.
53. Wang J, Luo MH, Qi QH, et al. Prospective study of biofeedback retraining in patients with chronic idiopathic functional constipation. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2109–2113.
54. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2009;19(1):117–39.
55. Фоменко О.Ю., Бiryukov О.М., Белоусова С.В., и соавт. Поиск факторов, вызывающих функциональные нарушения мышц тазового дна у пациенток с выпадением прямой кишки. *Колопроктология.* 2019;18(3s):51. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-3-pril](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-pril) / Fomenko O.Yu., Biryukov O.M., Belousova S.V., et al. Search for factors causing functional disorders of the pelvic floor muscles in patients with rectal prolapse. *Koloproktologia.* 2019;18(3s):51. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-3-pril](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-pril)
56. Шельгын Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., и соавт. Сфинктерометрические показатели давления в анальном канале в норме. *Колопроктология.* 2016;2:32–36. / Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., et al. Sphincterometric pressure readings in the anal canal are normal. *Koloproktologia.* 2016;2:32–36. (in Russ.).
57. Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1510–1518.
58. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd, et al. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):218–238.
59. Senapati A, Gray RG, Middleton LJ, et al. PROSPER Collaborative Group. PROSPER: a randomized comparison of surgical treatments for rectal prolapse. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):858–88.
60. Gunner CK, Senapati A, Northover JM, et al. Life after PROSPER. What do people do for external rectal prolapse? *Colorectal Dis.* 2016;18(8):811–814.
61. Boons PR, Collinson R, Cunningham C, et al. Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse improves constipation and avoids de novo constipation. *Colorectal Dis.* 2010;12(6):526–32.
62. D’Hoore A, Cadoni R, Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. *Br J Surg.* 2004;91(11):1500–1505.
63. Волков А.В., Саламов К.Н. Классификация и выбор метода лечения выпадения прямой кишки. *Проблемы проктологии: Межинститутский сборник научных трудов.* 1981; Вып. 2: 43–45. / Volkov A.V., Salamon K.N. Classification and choice of treatment for rectal prolapse. *Problems of proctology: Interinstitutional collection of scientific papers.* 1981; Issue 2: 43–45. (in Russ.).
64. Rickert A, Kienle P. Laparoscopic surgery for rectal prolapse and pelvic floor disorders. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(12):1045–1054.
65. D’Hoore A. Effectiveness of laparoscopic ventral mesh rectopexy in adults with internal rectal prolapse and defecatory disorders. *Techniques in Coloproctology.* 2022;26:927–928.
66. Samaranyake CB, Luo C, Plank AW, et al. Systematic review on ventral rectopexy for rectal prolapse and intussusception. *Colorectal Dis.* 2010;12(6):504–512.
67. Lundby L, Laurberg S. Laparoscopic ventral mesh rectopexy for obstructed defecation syndrome: time for a critical appraisal. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2014;17:102–103.
68. Boccasanta P, Venturi M, Reitano MC, et al. Laparotomic vs. laparoscopic rectopexy in complete rectal prolapse. *Dig Surg.* 1999;16(5):415–419.
69. Purkayastha S, Tekkis P, Athanasiou T, et al. A comparison of open vs. laparoscopic abdominal rectopexy for full-thickness rectal prolapse: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(10):1930–1940.
70. Solomon MJ, Young CJ, Evers AA, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open abdominal rectopexy for rectal prolapse. *Br J Surg.* 2002;89(1):35–39.
71. Luukkonen P, Mikkonen U, Järvinen H. Abdominal rectopexy with sigmoidectomy vs rectopexy alone for rectal prolapse: a prospective, randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 1992;7:219–222.
72. Azimuddin K, Khubchandani IT, Rosen L, et al. Rectal prolapse: a search for the “best” operation. *Am Surg.* 2001;67:622–627.
73. O’Brien DP. Rectal prolapsed. *Clinics in Colon and rectal Surgery.* 2007;20(2):125–132.
74. Watts AM, Thompson MR. Evaluation of Delorme’s procedure as a treatment for full-thickness rectal prolapse. *Br J Surg.* 2000;87:218–222.
75. Watkins BP, Landercasper J, Belzer GE, et al. Long-term follow-up of the modified Delorme procedure for rectal prolapse. *Arch Surg.* 2003;138(5):498–502 (discussion 502–503).
76. Lieberth M, Kondylis LA, Reilly JC, et al. The Delorme repair for full-thickness rectal prolapse: a retrospective review. *Am J Surg.* 2009;197(3):418–423.
77. Tsunoda A, Yasuda N, Yokoyama N, et al. Delorme’s procedure for rectal prolapse: clinical and physiological analysis. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(9):1260–1265.
78. Gregorcyk SG. Perineal proctosigmoidectomy: the procedure of choice for rectal prolapse. *Clin Colon Rectal Surg.* 2003;16:263–269.
79. Altomare DF, Binda G, Ganio E, et al. Rectal Prolapse Study G. Long-term outcome of Altemeier’s procedure for rectal prolapse. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(4):698–703.
80. Riansuwan W, Hull TL, Bast J, et al. Comparison of perineal operations with abdominal operations for full-thickness rectal prolapse. *World J Surg.* 2010;34(5):1116–1122.

81. Chun SW, Pikarsky AJ, You SY, et al. Perineal rectosigmoidectomy for rectal prolapse: role of levatorplasty. *Tech Coloproctol.* 2004;8(1):3–8.
82. Habr-Gama A, Jacob CE, Jorge JM, et al. Rectal procidentia treatment by perineal rectosigmoidectomy combined with levator ani repair. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(68):213–217.
83. Boccasanta P, Venturi M, Salamina G, et al. New trends in the surgical treatment of outlet obstruction: clinical and functional results of two novel transanal stapled techniques from a randomised controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2004;19(4):359–369.
84. Reboa G, Gipponi M, Ligorio M, et al. The impact of stapled transanal rectal resection on anorectal function in patients with obstructed defecation syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(9):1598–1604.
85. Titu LV, Riyad K, Carter H, et al. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation: a cautionary tale. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(10):1716–1722.
86. Gagliardi G, Pescatori M, Altomare DF, et al. Italian Society of Colo-Rectal S. Results, outcome predictors, and complications after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(2):186–195.
87. Pescatori M, Gagliardi G. Postoperative complications after procedure for prolapsed hemorrhoids (PPH) and stapled transanal rectal resection (STARR) procedures. *Tech Coloproctol.* 2008;12:7–19.
88. Arezzo A, Pescatori M. Surgical procedures for evacuatory disorders. *Ann Ital Chir.* 2009;80:261–266.
89. Boccasanta P, Venturi M, Calabro G, et al. Stapled transanal rectal resection in solitary rectal ulcer associated with prolapse of the rectum: A prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:348–354.
90. Xynos E. Functional results after surgery for obstructed defecation. *Acta Chir Iugosl.* 2012;59(2):25–29.
91. Weber AM, HE. Richter Pelvic organ prolapsed. *Obstet Gynecol.* 2005;106:615–634.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-23-32>



Клиническая картина и качество жизни пациентов с различными типами мегаколон

Алешин Д.В.¹, Ачкасов С.И.^{1,2}, Шахматов Д.Г.^{1,2}, Суровегин Е.С.¹,
Фоменко О.Ю.¹, Игнатенко М.А.¹, Сушков О.И.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: изучение особенностей клинической симптоматики, качества жизни и результатов диагностических тестов у пациентов с различными типами мегаколон.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: 157 пациентов, находившихся под наблюдением с 2002 по 2023 гг., с подтвержденным по данным ирригоскопии мегаколон/мегаректум были разделены на 3 подгруппы: 1) расширение дистальных отделов толстой кишки (мегаректум ± расширение дистальной трети сигмовидной кишки); 2) изолированный мегаколон (расширение ободочной кишки различной локализации и протяженности при нормальном размере прямой кишки); 3) сочетание мегаректум с мегаколон различной протяженности. У всех пациентов была исключена болезнь Гиршпрунга по совокупности клинической картины, результатов ирригоскопии и аноректальной манометрии. В сомнительных случаях ($n = 24$), при противоречиях в указанных тестах, наличие ганглиев межмышечного и подслизистого сплетений было подтверждено по результатам полнослойной биопсии прямой кишки по Свенсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ: самой многочисленной оказалась подгруппа с расширением дистальных отделов толстой кишки — 70 (44,6%) наблюдений. Изолированный мегаколон при нормальном размере прямой кишки имел место в 50 (31,8%) случаях. Сочетание мегаректум с мегаколон обнаружилось у 37 (23,6%) пациентов. Статистически значимых различий между подгруппами в интенсивности запоров по шкале Векснера, величине интегральных показателей «абдоминальный дискомфорт» и «расстройство дефекации», а также суммарной оценке качества жизни по шкале IBSQOL не обнаружено ($p > 0,05$). В то же время пациенты с идиопатическим мегаректум (1-я подгруппа) были существенно моложе ($p < 0,01$), у них достоверно чаще встречалось каломазание ($p < 0,01$) и была реже дефекация ($p = 0,02$), чаще выявлялась дистальная задержка контраста при исследовании пассажа бариевой взвеси по ЖКТ ($p < 0,01$), хотя замедление транзита было менее выражено ($p = 0,04$). При многофакторном анализе (множественная логистическая регрессия) и наличие мегаректум, и недостаточность анального жома являлись статистически значимыми независимыми предикторами появления каломазания. Отношение шансов для мегаректум составило 25,42 (95% ДИ: 5,01–128,92), для недостаточности сфинктера — 4,71 (95% ДИ: 1,38–16,14). Необходимость в хирургическом лечении чаще всего возникала у пациентов с мегаколон при нормальном размере прямой кишки ($p < 0,01$), в основном в связи с заворотами кишки. У подавляющего большинства пациентов с расширением только дистальных отделов толстой кишки (97,1%) удавалось добиться купирования симптоматики консервативными методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: существенных различий в клинической симптоматике и оценке качества жизни у пациентов с разными типами мегаколон не обнаружено, за исключением большей частоты каломазания и более редкой дефекации при расширении дистальных отделов толстой кишки. При этом каломазание у этих пациентов обусловлено в большей степени нарушением кишечного компонента держания, нежели анального. Необходимость в хирургическом лечении чаще всего возникала у пациентов с изолированным мегаколон при нормальном размере прямой кишки, в основном в связи с заворотами кишки. У подавляющего большинства пациентов с расширением только дистальных отделов толстой кишки удалось добиться удовлетворительного самочувствия консервативными методами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: идиопатический мегаколон, идиопатический мегаректум, качество жизни, ирригоскопия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: источники финансирования отсутствуют

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., Суровегин Е.С., Фоменко О.Ю., Игнатенко М.А., Сушков О.И. Клиническая картина и качество жизни пациентов с различными типами мегаколон. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 23–32. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-23-32>

Clinical manifestations and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel

Denis V. Aleshin¹, Sergey I. Achkasov^{1,2}, Dmitriy G. Shakhmatov^{1,2}, Evgeniy S. Surovegin¹, Oksana Yu. Fomenko¹, Maria A. Ignatenko¹, Oleg I. Sushkov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT AIM: to compare the clinical and diagnostic features and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel.

PATIENTS AND METHODS: 157 patients with idiopathic megacolon/megarectum, confirmed by barium enema, were divided on 3 groups: 1) distal idiopathic megabowel (megarectum ± distal third of sigmoid colon dilatation); 2) idiopathic megacolon (variable extent of colon dilatation with a normal size rectum); 3) idiopathic megabowel (megarectum ± variable extent of colon dilatation). Hirschsprung's disease was excluded in all patients based on complex of clinical features, barium enema and anorectal manometry results and (if needed) rectal Swenson's biopsy.

RESULTS: the cohort included 70 (44.6%) patients with distal idiopathic megabowel, 50 (31.8%) patients with idiopathic megacolon and 37 (23.6%) patients with idiopathic megabowel. Wexner constipation scale rate, rate of integral parameters "abdominal discomfort" and "defecation difficulties", summary assessment of quality of life by IBSQOL questionnaire did not differ between groups ($p > 0.05$). At the same time patients with distal idiopathic megabowel were statistically significant younger ($p < 0.01$), had significant higher rate of faecal incontinence due to faecal impaction overflow ($p < 0.01$), had less often bowel movement. Also these patients had significant higher rate of distal contrast retention ($p < 0.01$) during gut transit test, but their colonic transit time was slight faster ($p = 0.04$). In multivariate analysis both megarectum (OR = 25.42; 95% CI 5.01–128.92) and insufficiency of anal sphincter (OR = 4.71; 95% CI 1.38–16.14) were independent predictors of faecal incontinence. The surgical treatment was performed most often in idiopathic megacolon group ($p < 0.01$), mainly due to colon volvulus. The most patients with distal idiopathic megabowel (97.1%) were successfully maintained with a conservative treatment.

CONCLUSION: there was not substantial difference in clinical features and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel, except of significant higher rate of faecal incontinence and less often bowel movement in distal idiopathic megabowel group. Faecal incontinence in these patients is linked disturbance rather intestinal, than anal component of continence. The necessity in surgical treatment was rising most often in cases of idiopathic megacolon. The conservative treatment was quite effective in most patients with distal idiopathic megabowel.

KEYWORDS: idiopathic megacolon, idiopathic megarectum, idiopathic megabowel, quality of life, barium enema

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Aleshin D.V., Achkasov S.I., Shakhmatov D.G., Surovegin E.S., Fomenko O.Yu., Ignatenko M.A., Sushkov O.I. Clinical manifestations and quality of life in patients with different types of idiopathic megabowel. *Koloproktologia*. 2024;23(3):23–32. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-23-32>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Аleshin Денис Викторович, ФГБУ «НМИЦ имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-07-61; e-mail: aleshin_dv@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Aleshin D.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: aleshin_dv@gnck.ru

Дата поступления — 31.05.2024

Received — 31.05.2024

После доработки — 04.07.2024

Revised — 04.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Под идиопатическим мегаколон/мегаректум обычно понимается хроническое расширение всей толстой кишки или какого-либо ее отдела, развивающееся по неизвестным причинам. Термин «идиопатический» как раз и подчеркивает неопределенность этиологического фактора. Соответственно, диагноз устанавливается путем исключения всех известных причин, прежде

всего, болезни Гиршпрунга, аноректальных мальформаций и внекишечной этиологии, связанной с эндокринологическими, психоневрологическими расстройствами и болезнями соединительной ткани. Патологически расширенной может быть как вся толстая кишка, так и один или несколько ее отделов. В англоязычной литературе обычно описывается 3 вида мегаколон:

1. idiopathic megacolon — расширение ободочной кишки или ее отдела;

2. idiopathic megarectum — расширение прямой кишки;

3. idiopathic megabowel — расширение всей толстой кишки, то есть сочетание мегаколон с мегаректум [1,2].

Расширение собственно ободочной кишки также может быть различной протяженности и локализации. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению идиопатического мегаколон, утвержденным в 2021 году, по протяженности выделяются следующие типы мегаколон:

1. Мегасигма — расширение сигмовидной кишки;
2. Левосторонний мегаколон — расширение сигмовидной и нисходящей ободочных кишок;
3. Субтотальный мегаколон — распространение поражения до правого изгиба;
4. Тотальный мегаколон — расширение всей ободочной кишки и слепой [3].

Однако в нашей клинической практике встречались пациенты с изолированным мегатрансверзум или же с локализацией мегаколон в области левого изгиба. Ранее мы постарались охарактеризовать клиническую картину идиопатического мегаколон и ее взаимосвязь с результатами объективных методов диагностики, а также оценкой пациентами качества жизни [4,5]. Однако логично предположить, что различные типы мегаколон могут по-разному себя проявлять и оказывать неодинаковое влияние на качество жизни пациентов. Поэтому целью настоящего анализа явилось сравнение выраженности клинических симптомов, качества жизни и результатов диагностических тестов у пациентов с различными типами мегаколон.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ были включены 157 пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум, находившихся под наблюдением в НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих Минздрава России с 2002 по 2023 гг. Наличие мегаколон/мегаректум во всех случаях подтверждалось результатами рентгенологического исследования — контрастной клизмы с бариевой взвесью на подготовленной кишке (ирригоскопии) в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями по лечению идиопатического мегаколон [3].

У всех пациентов была исключена болезнь Гиршпрунга по совокупности клинической картины, результатов ирригоскопии и аноректальной манометрии. В сомнительных случаях ($n = 24$), при наличии противоречий в указанных тестах, выполнялась полнослойная биопсия прямой кишки по Свенсону по модифицированной методике [6] и сохранность ганглиев

межмышечного и подслизистого сплетений была подтверждена морфологическим исследованием.

На основании результатов ирригоскопии пациенты были разделены на 3 подгруппы. В первую вошли пациенты с расширением дистальных отделов толстой кишки, под которым подразумевался мегаректум или же мегаректум в сочетании с расширением дистальной трети сигмовидной кишки. Вторую подгруппу (изолированный мегаколон) составили пациенты, у которых имело место расширение ободочной кишки различной локализации и протяженности при нормальном размере прямой кишки. К третьей подгруппе были отнесены те больные, у которых мегаректум сочетался с мегаколон.

Сравнение клинической симптоматики производилось как по бинарным признакам наличия или отсутствия симптомов и анамнестических данных, так и по количественным признакам выраженности симптомов в балльной шкале, которые оценивались с помощью специального опросника у 121 пациента. Таким способом рассчитывалась выраженность показателей «абдоминальный дискомфорт» и «расстройство дефекации», а также длительность анамнеза и сохранность позывов к дефекации, частота самостоятельного стула и частота дефекации при условии неиспользования клизм и слабительных препаратов, выраженность запоров по модифицированной шкале Векснера. Более подробно методика подсчета была описана нами ранее [4]. Сравнительная оценка качества жизни (КЖ) выполнялась у 93 пациентов с помощью опросника IBSQOL [7]. В анализе учитывалась суммарная оценка, а также влияние мегаколон на эмоциональную сферу, психическое здоровье, сон, общий тонус, физическую активность, питание, социальную активность, способность к выполнению основной деятельности и сексуальные отношения в балльной шкале.

Исследование транзита по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) было выполнено у 95 пациентов. При этом учитывалось общее время транзита (ОВТ) в балльной шкале, где ОВТ до 24 часов, 24–48 часов, 49–72 часов, 73–96 часов и более чем 96 часов соответствовали 1, 2, 3, 4 и 5 баллам, а также наличие или отсутствие дистальной задержки, то есть преимущественной задержки контраста в сигмовидной и прямой кишках.

Исследование ректоанального ингибиторного рефлекса, как способ исключения болезни Гиршпрунга, было выполнено всем пациентам, включенным в исследование. Помимо этого, функциональное состояние анального жома было оценено у 90 больных. Исследование выполнялось на разных диагностических приборах и разными способами, включая аноректальную манометрию высокого разрешения с помощью открытых стационарных перфузионных датчиков, профилометрию (протягивающиеся открытые перфузионные датчики),

сфинктерометрию (закрытыми стационарными манометрическими датчиками) и суммарную поверхностную электромиографию. Таким образом, цифровой сравнительный анализ был невозможен. Поэтому производилась качественная оценка по бинарному признаку наличия/отсутствия недостаточности анального жома по заключению патофизиологического исследования в соответствии с ранее определенными нормами, для каждого из методов [8,9].

Следует отметить, что в силу ретроспективного характера анализа, дефектов заполнения пациентами опросников, а также неодинакового объема обследования и технических ограничений самих диагностических тестов, количество наблюдений по каждому из сопоставляемых признаков могло быть различным. Поэтому в таблицах указано количество наблюдений в соответствующих строках.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью программы STATISTICA версии 13.3 (TIBCO, США). Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами. Количественные переменные представлялись медианами (Me) и 1-м и 3-м квартилями (Q1; Q3). Сравнение подгрупп по бинарным признакам выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. В случае выявления статистически значимых различий попарное сравнение подгрупп производилось с помощью двустороннего точного критерия Фишера с поправкой Бенджамини–Хохберга. Различия по количественным признакам оценивались с помощью дисперсионного анализа Н-критерием Краскела–Уоллиса, при попарном сравнении — U-критерием Манна–Уитни, также с поправкой Бенджамини–Хохберга. Влияние на частоту каломазания функционального состояния анального жома и наличия или отсутствия мегаректум оценивалось методом множественной логистической регрессии. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов по типам мегаколон выглядело следующим образом: больше всего оказалось больных с расширением дистальных отделов толстой кишки (1-я подгруппа) — 70 (44,6%) наблюдений. Изолированный мегаколон при нормальном размере прямой кишки (2-я подгруппа) имел место в 50 (31,8%) случаях. При этом у большинства пациентов — 38 (76,0%) из 50 — была диагностирована мегасигма. В остальных 12 (24,0%) наблюдениях у 6 больных выявлен изолированный мегатрансверзум, у 1 пациента — сочетание его с расширением

правых отделов ободочной кишки, еще у 1 — расширение только восходящей и слепой кишок. В 4 случаях имел место субтотальный (до правого изгиба) или же тотальный мегаколон. Наконец, сочетание мегаректум с мегаколон (3-я подгруппа) обнаружилось у 37 (23,6%) пациентов. Из них у троих, помимо расширения сигмовидной кишки, выявлено было расширение проксимальных отделов — субтотальный мегаколон у двоих и тотальный — у одного пациента. Статистически значимых различий по полу между подгруппами пациентов не обнаружено. Частота жалоб на запоры и отсутствие самостоятельного стула также была очень близка. Отмечены статистически значимые различия в частоте жалоб на каломазание и выявления дистальной задержки контраста при исследовании транзита по ЖКТ ($p < 0,0001$ для обоих признаков). Так, каломазание чаще всего беспокоило пациентов с расширением дистальных отделов толстой кишки, реже — при сочетании мегаректум с мегаколон и еще реже — у больных с изолированным мегаколон. Различия были достоверны при всех попарных сравнениях. Аналогичная картина наблюдалась в отношении дистальной задержки контраста: частота ее в 1-й подгруппе была статистически значимо больше и чем во 2-й, и чем в 3-й. А в 3-й подгруппе — больше, чем во 2-й. Необходимость в хирургическом лечении чаще всего возникала у пациентов с изолированным мегаколон, в основном, в связи с заворотами сигмовидной кишки. Напротив, подавляющее большинство больных с расширением только дистальных отделов удовлетворительно отвечали на консервативное лечение (Табл. 1).

Для уточнения механизма каломазания была проведена оценка его связи с наличием мегаректум и функциональным состоянием анального жома. Согласно анализу таблиц сопряженности, частота выявления каломазания была статистически значимо выше при наличии как мегаректум, так и недостаточности анального сфинктера (Табл. 2).

При многофакторном анализе методом множественной логистической регрессии наличие мегаректум и недостаточность анального жома являлись статистически значимыми независимыми предикторами появления каломазания. Отношение шансов для мегаректум составило 25,42 (95% ДИ: 5,01–128,92), для недостаточности сфинктера — 4,71 (95% ДИ: 1,38–16,14) (Табл. 3). Следует также отметить, что оперативные вмешательства на промежности и анальном канале в прошлом перенесли 5 (3,2%) из 157 пациентов. Ни один из них не предъявлял жалоб на каломазание, а манометрические признаки недостаточности анального жома были выявлены только у одного.

При сравнении выраженности тех признаков и симптомов, которые можно было оценить в балльной шкале и

Таблица 1. Сравнение подгрупп по бинарным признакам (Критерий Пирсона (χ^2), при попарном сравнении — двусторонний точный критерий Фишера)**Table 1.** Comparison of subgroups by binary features (Pearson's criterion (χ^2), with pair wise comparison — two-sided exact Fisher criterion)

Признак		Тип мегаколон			p
		Дистальный n/N (%)	Мегаколон n/N (%)	Мегаректум + мегаколон n/N (%)	
Пол	Мужской	46/70 (65,7)	22/50 (44,0)	21/37 (56,8)	0,0608
	Женский	24/70 (34,3)	28/50 (56,0)	16/37 (43,2)	
Жалобы на запоры		61/67 (91,0)	41/49 (83,7)	31/35 (88,6)	0,4783
Сохранность самостоятельного стула		53/61 (86,9)	39/46 (84,8)	25/33 (75,8)	0,3670
Жалобы на каломазание		47/68 (69,1)	5/50 (10,0)	10/34 (29,4)	< 0,0001 $p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0004$ $p_{2-3} = 0,040$
Дистальная задержка (исследование транзита)		18/25 (72,0)	1/35 (2,9)	6/18 (33,3)	< 0,0001 $p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,0066$
Недостаточность анального жома		16/39 (41,0)	7/28 (25,0)	4/23 (17,4)	0,1146
Завороты в анамнезе		4/70 (5,7)	28/46 (60,9)	12/32 (37,5)	< 0,0001 $p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0002$
Хирургическое лечение		2/69 (2,9)	36/49 (73,5)	18/37 (48,6)	< 0,0001 $p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,025$

Таблица 2. Связь каломазания с наличием мегаректум и недостаточности анального жома (двусторонний критерий Фишера)**Table 2.** The relationship of faecal incontinence with the presence of megarectum and insufficiency of anal sphincter (bilateral Fisher criterion)

Признак		Каломазание		p
		Да (n (%))	Нет (n (%))	
Мегаректум	Да	57 (55,9)	45 (44,1)	< 0,0001
	Нет	5 (10,0)	45 (90,0)	
	Всего	62 (40,8)	90 (59,2)	
Недостаточность анального жома	Да	17 (65,4)	9 (34,6)	0,0177
	Нет	22 (35,5)	40 (64,5)	
	Всего	39 (44,3)	49 (55,7)	

Таблица 3. Влияние наличия мегаректум и функционального состояния анального жома на частоту выявления каломазания (множественная логистическая регрессия)**Table 3.** The effect of the presence of megarectum and the functional state of the anal sphincter on the frequency of detection of faecal incontinence (multiple logistic regression)

Признак	ОШ	95% Доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Мегаректум	25,42	5,01	128,92	< 0,0001
Недостаточность анального жома	4,71	1,38	16,14	0,0136

оценки качества жизни у пациентов с различными типами мегаколон/мегаректум с помощью дисперсионного анализа методом Краскела–Уоллиса статистически значимые различия были обнаружены в отношении возраста, частоты дефекации (при условии неиспользования слабительных и клизм) и способности к выполнению основной деятельности. Статистически значимая разница была отмечена и в степени выраженности

транзитных нарушений по данным пассажа бариевой взвеси по ЖКТ. При этом не обнаружено существенных различий в величине интегральных показателей «абдоминальный дискомфорт» и «расстройство дефекации», а также интенсивности запоров по шкале Векснера и суммарной оценке качества жизни.

Согласно попарному сравнению подгрупп с помощью критерия Манна–Уитни, пациенты с расширением

Таблица 4. Клиническая симптоматика и оценка качества жизни при различных типах мегаколон (H-критерий Краскела–Уоллиса, при попарном сравнении — U-критерий Манна–Уитни)**Table 4.** Clinical symptoms and assessment of quality of life in various types of megacolon (H-Kruskal–Wallis criterion, pairwise comparison — Mann–Whitney U-criterion)

Признак	Тип мегаколон						p	
	Дистальный (1)		Мегаколон (2)		Мегаректум + мегаколон (3)			
	n	Me (Q1;Q3)	n	Me (Q1;Q3)	n	Me (Q1;Q3)		
Возраст (лет)	70	18,0 (17,0; 22,0)	50	36,5 (28,0; 51,0)	37	30,0 (22,0; 46,0)	< 0,0001 $p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	
Самостоятельный стул (баллы)	56	2,0 (1,0; 5,0)	36	3,0 (1,0; 4,0)	28	2,0 (1,0; 4,0)	0,2760	
Частота дефекации (баллы)	55	3,0 (2,0; 3,0)	40	4,0 (2,5; 5,0)	26	4,0 (2,0; 5,0)	0,0152 $p_{1-2} = 0,024$	
Позывы к дефекации (баллы)	53	2,0 (1,0; 4,0)	33	2,0 (1,0; 3,0)	24	2,0 (1,0; 2,0)	0,6263	
«Абдоминальный дискомфорт» (баллы)	42	11,5 (7,0; 15,0)	33	11,0 (8,0; 14,0)	25	11,0 (7,0; 15,0)	0,9833	
«Расстройство дефекации» (баллы)	43	9,0 (6,0; 12,0)	33	7,0 (4,0; 10,0)	22	6,0 (5,0; 10,0)	0,1001	
Длительность анамнеза (баллы)	63	4,0 (3,0; 4,0)	47	4,0 (2,0; 5,0)	31	4,0 (2,0; 5,0)	0,7897	
Интенсивность запоров (шкала Векснера)	43	14,0 (10,0; 17,0)	33	10,0 (7,0; 15,0)	22	12,5 (9,0; 15,0)	0,0703	
IBSQOL	Эмоциональная сфера	41	68,8 (56,3; 75,0)	28	75,0 (53,1; 87,5)	22	59,4 (37,5; 81,3)	0,2779
	Психическое здоровье	40	75,0 (60,0; 85,0)	29	70,0 (60,0; 85,0)	22	70,0 (55,0; 75,0)	0,2509
	Сон	41	75,0 (66,7; 83,3)	29	75,0 (58,3; 91,7)	23	66,7 (50,0; 75,0)	0,0512
	Тонус	39	50,0 (37,5; 62,5)	29	50,0 (50,0; 75,0)	23	50,0 (25,0; 62,5)	0,4359
	Физическая активность	37	75,0 (58,3; 83,3)	26	75,0 (58,3; 100,0)	21	66,7 (50,0; 83,3)	0,2865
	Питание	40	60,0 (53,3; 73,3)	29	60,0 (53,3; 66,7)	23	60,0 (46,7; 66,7)	0,6087
	Социальная активность	40	53,1 (31,3; 75,0)	28	68,8 (46,9; 90,6)	23	56,3 (33,1; 68,8)	0,1932
	Основная деятельность	39	43,8 (25,0; 75,0)	26	65,6⁴ (31,3; 75,0)	22	46,9⁴ (0,0; 62,5)	0,0456 $p_{2-3} = 0,028$
	Сексуальные отношения	22	66,7 (26,7; 80,0)	16	70,0 (46,7; 80,0)	10	63,3 (53,3; 73,3)	0,9039
Суммарная оценка	40	57,5 (49,9; 76,4)	29	67,7 (53,5; 81,3)	23	57,9 (44,6; 67,6)	0,1720	
Транзит по ЖКТ (баллы)	35	5,0 (3,0; 5,0)	39	5,0 (5,0; 5,0)	21	5,0 (5,0; 5,0)	0,0366	

только дистальных отделов толстой кишки были статистически значимо моложе больных как с изолированным мегаколон, так и с сочетанием мегаколон с мегаректум. Частота дефекации при условии неиспользования слабительных и клизм у них была также достоверно меньше, чем у пациентов с мегаколон. Оценка способности выполнять основную работу (бизнес, обучение, домашнее хозяйство) пациентами с сочетанием мегаколон и мегаректум была значимо ниже, чем в подгруппе больных с изолированным мегаколон. Подтвердить разницу в степени транзитных нарушений попарным анализом не удалось (Табл. 4). Дополнительно был проведен сравнительный анализ величины интегральных показателей «абдоминальный дискомфорт», «расстройство дефекации» и интенсивности запоров по шкале Векснера, а также степени сохранности позывов к дефекации в зависимости от наличия или отсутствия мегаколон и мегаректум. В первом случае для этого 1-я подгруппа сравнивалась с объединенными 2-й и 3-й (Табл. 5), во втором — 2-я подгруппа с объединенными 1-й и 3-й (Табл. 6). Наличие мегаколон было статистически значимо ассоциировано с меньшей выраженностью расстройства дефекации и запоров по шкале Векснера

($p = 0,03$ и $p = 0,02$, соответственно). Достоверных различий в указанных клинических показателях у пациентов с мегаректум и без не выявлено (Табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий анализ во многом подтвердил результаты классической работы Gattuso J.M. и Kamm M.A. (1997), в которой были описаны особенности клинической симптоматики и результатов обследования пациентов с идиопатическим мегаколон и мегаректум [10]. В разделении пациентов на подгруппы мы опирались на методику, описанную в этой публикации. Необходимо, однако, отметить, что вышеуказанные авторы, выделяя группу пациентов с идиопатическим мегаректум, отнесли к ней тех, кто демонстрировал расширение прямой кишки и «различной степени сигмовидной ободочной», не уточняя протяженность расширения последней. Таким образом, к этому типу относятся пациенты 1-й и большей части 3-й подгруппы в нашем исследовании. Во многом подход Gattuso J.M. и Kamm M.A. обусловлен методикой установки диагноза. С одной стороны,

Таблица 5. Выраженность клинических проявлений в зависимости от наличия или отсутствия мегаколон (тест Манна–Уитни)**Table 5.** Severity of clinical manifestations depending on the presence or absence of megacolon (Mann–Whitney test)

Признак	Мегаколон				p
	Есть (2-я + 3-я подгруппы)		Нет (1-я подгруппа)		
	n	Me (Q1; Q3)	n	Me (Q1; Q3)	
Позывы к дефекации (баллы)	57	2,0 (1,0; 2,0)	53	2,0 (1,0; 4,0)	0,4634
«Абдоминальный дискомфорт» (баллы)	58	11,0 (7,0; 15,0)	42	11,5 (7,0; 15,0)	0,9695
«Расстройство дефекации» (баллы)	55	7,0 (4,0; 10,0)	43	9,0 (6,0; 12,0)	0,0349
Интенсивность запоров (шкала Векснера)	55	11,0 (8,0; 15,0)	43	14,0 (10,0; 17,0)	0,0223

Таблица 6. Выраженность клинических проявлений в зависимости от наличия или отсутствия мегаректум (тест Манна–Уитни)**Table 6.** Severity of clinical manifestations depending on the presence or absence of megarectum (Mann–Whitney test)

Признак	Мегаректум				p
	Есть (1-я + 3-я подгруппы)		Нет (2-я подгруппа)		
	n	Me (Q1; Q3)	n	Me (Q1; Q3)	
Позывы к дефекации (баллы)	77	2,0 (1,0; 3,0)	33	2,0 (1,0; 3,0)	0,9845
«Абдоминальный дискомфорт» (баллы)	67	11,0 (7,0; 15,0)	33	11,0 (8,0; 14,0)	0,9071
«Расстройство дефекации» (баллы)	65	8,0 (5,0; 11,0)	33	7,0 (4,0; 10,0)	0,2977
Интенсивность запоров (шкала Векснера)	65	13,0 (10,0; 17,0)	33	10,0 (7,0; 15,0)	0,0923

в ретроспективной, более представительной части работы, наличие мегаколон подтверждалось по результатам ирригоскопии и интраоперационной ревизии, равно как и распространенность его в проксимальном направлении. С другой — в проспективной группе критерием мегаколон являлась ширина кишки более 6,5 см на боковой ирригограмме, выполненной с использованием водорастворимого контраста без предварительной подготовки кишечника, по линии, проведенной перпендикулярно от 2-го крестцового позвонка. Данный способ был предложен Preston D.M., Lennard-Jones J.E., и Thomas B.M. в 1985 году, правда применялся он ими в условиях стандартного двойного контрастирования бариевой взвесью [11]. При всех достоинствах с точки зрения простоты и лучевой нагрузки, недостатками методики являются невозможность оценки протяженности мегаколон в проксимальном направлении, а также риск пропустить изолированное расширение проксимальных отделов ободочной кишки без мегасигмы. В частности, в нашей группе было 8 пациентов с изолированным мегатрансверзум или же сочетанием его с расширением восходящей и слепой кишок. В проспективной части исследования Gattuso J.M. и Камм М.А. (1997) выделяют 6 пациентов с «расширением сигмовидной и проксимальной ободочной кишки», а также 1 больного с тотальным мегаколон и мегаректум, но не уточняют, каким образом они устанавливали степень вовлеченности в процесс ободочной кишки. Собственно, по причине небольшого количества пациентов с изолированным мегаколон, а также предполагая, что именно наличие или отсутствие мегаректум определяет клиническую обособленность подгрупп,

авторы в дальнейшем сравнивают 2 типа мегаколон: мегаректум с расширением или без ободочной кишки и мегаколон при нормальном размере прямой кишки. Располагая более многочисленной выборкой пациентов, мы посчитали обоснованным разделение их для сравнительного анализа на 3 подгруппы: имеющих расширение только дистальных отделов толстой кишки (1), расширение только ободочной (2) и сочетание того и другого (3). Такой подход нам представляется оправданным и с точки зрения выбора хирургической тактики в дальнейшем. При этом в определении размеров кишки мы опирались на результаты ирригоскопии, выполнявшейся после подготовки слабительными и/или клизмами. Согласно систематическому обзору 2018 года, большинство исследователей также используют ирригоскопию для подтверждения мегаколон [12]. КТ-колография, обладая потенциальными преимуществами в отношении стандартизации методики и точности оценки длины и ширины отделов кишки, не получила пока широкого распространения [13,14]. К тому же ирригоскопия наилучшим образом подходит для исключения болезни Гиршпрунга, что является необходимым условием установки диагноза идиопатического мегаколон [3].

При сравнительном анализе статистически значимых гендерных различий мы не обнаружили. Количество мужчин и женщин в подгруппах было примерно одинаковым, за исключением некоторого преобладания первых при дистальном расширении толстой кишки. Gattuso J.M. и Камм М.А. также отмечали большую частоту мегаректум у мужчин [10]. Пациенты с расширением только дистальных отделов толстой кишки были достоверно моложе больных как

с изолированным мегаколон, так и с сочетанием мегаколон и мегаректум. И это также совпадает с находками других авторов [10,15].

Как это ни удивительно, но существенных различий в клинической симптоматике у пациентов с различными типами мегаколон мы почти не обнаружили. Большинство больных предъявляли жалобы на запоры и частота их во всех группах, равно как и величина интегральных показателей «абдоминальный дискомфорт» и «расстройство дефекации», а также интенсивность запоров по шкале Векснера были очень близки. По большому счету, единственным симптомом, по которому подгруппы статистически значимо отличались между собой, было каломазание — чаще всего оно наблюдалось у пациентов с расширением дистальных отделов толстой кишки, достоверно реже у больных с сочетанием мегаколон и мегаректум и еще реже — у обладателей изолированного мегаколон. Возможно, с этим связана статистически значимо худшая оценка способности выполнять основную работу пациентами 1-й подгруппы, хотя это и не отразилось на суммарной оценке качества жизни, достоверных различий в которой нам выявить не удалось.

Жалобы на каломазание были статистически значимо ассоциированы с наличием мегаректум. Необходимо отметить, что каломазание также было взаимосвязано с функциональным состоянием анального жома — частота этого симптома у пациентов с недостаточностью сфинктера по данным аноректальной манометрии была достоверно больше ($p = 0,02$). Сходные данные были получены Gattuso J.M. и Kamn M.A. (1997): каломазание было характерным признаком мегаректум. При этом в проспективной части их исследования показано, что среднее давление покоя в анальном канале у пациентов с идиопатическим мегаректум было существенно ниже, чем у пациентов с мегаколон и здоровых добровольцев [10]. Авторы отмечают, что причиной этого может быть, как повреждение анального жома, в частности, при мануальном опорожнении прямой кишки под обезболиванием, так и ингибирующее влияние на внутренний сфинктер постоянного заполнения прямой кишки каловыми массами или же мышечная аномалия самого внутреннего сфинктера. В проведенном нами исследовании, при многофакторном логистическом регрессионном анализе и мегаректум, и недостаточность анального жома являлись независимыми статистически значимыми предикторами каломазания. Но при этом отношение шансов (ОШ) для мегаректум составило 25,4, более чем в 5 раз превышая аналогичный показатель для недостаточности анального жома (4,7). На наш взгляд, это подтверждает обусловленность каломазания у этих пациентов в большей степени нарушением кишечного компонента держания, нежели анального.

Соответственно, можно надеяться, что улучшение резервуарной функции прямой кишки тем или иным, в том числе хирургическим, способом может привести к купированию каломазания, или, по крайней мере, уменьшению его выраженности. Тем более, что мы не обнаружили какой-либо взаимосвязи недостаточности анального жома с анамнезом операций на анальном канале и промежности.

Еще одним признаком, который отличал пациентов с изолированным мегаректум (1-я подгруппа) была значимо бóльшая частота дистальной задержки контраста при исследовании пассажа бариевой взвеси по ЖКТ. Вместе с тем общее время транзита в данной группе было несколько меньше, чем в двух других, хотя это и не удалось подтвердить при попарном сравнении. В предыдущей нашей работе при анализе взаимосвязи клинической картины идиопатического мегаколон и мегаректум с результатами диагностических тестов мы обнаружили статистически значимую, но противоречащую здравому смыслу, обратную корреляцию выраженности симптомов расстройства дефекации и размеров сигмовидной кишки [5]. Было высказано предположение, что такая зависимость могла быть обусловлена наличием у части пациентов мегаректум при нормальном размере сигмовидной кишки или же мегасигмы и нерасширенной прямой кишки. Таким образом, эвакуаторные нарушения, обусловленные мегаректум, могли быть причиной затруднений при дефекации у пациентов с меньшим размером сигмовидной кишки. И, напротив, нормальная функция прямой кишки при мегасигме — обуславливать меньшую выраженность расстройства дефекации и сохранность позывов к дефекации. Это предположение не нашло подтверждения в настоящем анализе. Действительно, для пациентов с расширением только дистальных отделов толстой кишки (1-я подгруппа) была характерна достоверно меньшая частота дефекации, если не использовать дополнительные средства стимуляции опорожнения, по сравнению с обладателями изолированного мегаколон (2-я подгруппа). Однако вряд ли данный показатель стоит считать отражением собственно эвакуаторных расстройств. В то же время, мы не обнаружили статистически значимых различий в величине интегрального показателя «расстройство дефекации» и степени сохранности позывов к дефекации у пациентов с различными типами мегаколон. Более того, наличие или отсутствие мегаректум (сравнение 2-й и объединенных 1-й и 3-й подгрупп) не влияло на эти параметры ($p = 0,98$ и $p = 0,30$, соответственно). Еще одна неожиданная находка, отмеченная в прошлой публикации, а именно, обратная корреляция ширины сигмовидной кишки с величиной показателя «абдоминальный дискомфорт» и интенсивностью запоров

по шкале Векснера, также не нашла своего объяснения. По обоим параметрам подгруппы не различались между собой. Но при этом у пациентов с мегаколон (объединенные 2-я и 3-я подгруппы) выраженность запоров по шкале Векснера была статистически значимо меньше, чем без такового, то есть при наличии расширения только дистальных отделов ($p = 0,02$). Таким образом, выявленные зависимости являются, вероятно, не отражением биологической закономерности, а следствием недостатков ретроспективного анализа и проблемы множественных сравнений.

Необходимость в хирургическом лечении чаще всего возникала у пациентов с изолированным мегаколон. В первую очередь, это было обусловлено заворотами, которые в этой подгруппе возникали статистически значимо чаще, чем в двух других, то есть при наличии мегаректум. Напротив, у пациентов с изолированным мегаректум в большинстве случаев удавалось добиться купирования симптоматики консервативными методами. В этом отношении наши результаты несколько отличаются от неоднократно упоминавшихся выше результатов Gattuso J.M. и Kamm M.A. (1997) — 7 из 22 проспективно прослеженных пациентов с идиопатическим мегаректум, а также единственному больному с тотальным мегаколон и мегаректум потребовалась операция. Из 6 пациентов с изолированным мегаколон оперирован был 1 в связи с рецидивирующими заворотами. Обобщение проспективной группы с более многочисленной ретроспективной в данном случае не корректно, так как в последнюю включались только оперированные пациенты. Разница в частоте хирургических вмешательств, скорее всего, обусловлена вышеописанными различиями в критериях распределения по типам мегаколон, а именно, включением коллегами в группу «мегаректум» пациентов с расширением проксимальных отделов, то есть тех, кто в нашем анализе составлял 3 подгруппу. Следует отметить, что пациенты с изолированным мегаколон были статистически значимо старше больных как первой, так и второй подгрупп. Это может быть причиной систематической ошибки в оценке причинно-следственной связи частоты хирургического лечения с типом мегаколон. В то же время, основным показанием для хирургического лечения были завороты сигмовидной кишки, а согласно нашей предыдущей работе, посвященной оценке факторов риска заворотов у пациентов с идиопатическим мегаколон/мегаректум, возраст был менее значимым предиктором, чем соотношение размеров кишки [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существенных различий в клинической симптоматике и оценке качества жизни у пациентов с разными

типами мегаколон не обнаружено, за исключением большей частоты каломазания и более редкой дефекации при расширении дистальных отделов толстой кишки. При этом каломазание у этих пациентов обусловлено в большей степени нарушением кишечного компонента держания, нежели анального. Необходимость в хирургическом лечении чаще всего возникала у пациентов изолированным мегаколон при нормальном размере прямой кишки, в основном в связи с заворотами кишки. У подавляющего большинства пациентов с расширением только дистальных отделов толстой кишки удалось добиться удовлетворительного самочувствия консервативными методами.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Алешин Д.В., Ачкасов С.И.*

Сбор и обработка материалов: *Алешин Д.В.*

Статистическая обработка: *Алешин Д.В., Игнатенко М.А.*

Написание текста: *Алешин Д.В.*

Редактирование: *Ачкасов С.И., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Суровегин Е.С., Фоменко О.Ю.*

AUTHORS CONTRUBUTION

Concept and design of the study: *Denis V. Aleshin, Sergey I. Achkasov*

Processing of the material: *Denis V. Aleshin*

Writing of the text and statistical data processing: *Denis V. Aleshin, Maria A. Ignatenko*

Editing: *Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Dmitriy G. Shakhmatov, Evgeniy S. Surovegin, Oksana Yu. Fomenko*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447

Алешин Д.В. — 0000-0001-8863-2229

Шахматов Д.Г. — 0000-0001-9780-7916

Суровегин Е.С. — 0000-0001-5743-1344

Фоменко О.Ю. — 0000-0001-9603-6988

Игнатенко М.А. — 0009-0005-1182-419X

Сушков О.И. — 0000-0001-9780-7916

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

Denis V. Aleshin — 0000-0001-8863-2229

Dmitriy G. Shakhmatov — 0000-0001-9780-7916

Evgeniy S. Surovegin — 0000-0001-5743-1344

Oksana Yu. Fomenko — 0000-0001-9603-6988

Maria A. Ignatenko — 0009-0005-1182-419X

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

ЛИТЕРАТУРА

- Gladman MA, Knowles CH. Novel concepts in the diagnosis, pathophysiology and management of idiopathic megabowel. *Colorectal Dis.* 2008;10(6):531–538. doi: [10.1111/j.1463-1318.2007.01457.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01457.x)
- Gladman MA, Scott SM, Lunniss PJ, et al. Systematic review of surgical options for idiopathic megarectum and megacolon. *Ann Surg.* 2005;241(4):562–574. doi: [10.1097/01.sla.0000157140.69695.d3](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000157140.69695.d3)
- Рубрикатор клинических рекомендаций. Идиопатический мегаколон. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/182_2
- Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., и соавт. Качество жизни больных идиопатическим мегаколон и его взаимосвязь с клинической симптоматикой и результатами диагностических тестов. *Колопроктология.* 2023;22(2):40–48. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-40-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-40-48)
- Алешин Д.В., Шахматов Д.Г., Суrowегин Е.С., и соавт. Идиопатический мегаколон: взаимосвязь клинических проявлений с результатами объективных методов обследования. *Колопроктология.* 2024;23(2):35–45. doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-2-35-45](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-35-45)
- Воробьев Г.И., Жученко А.П., Ачкасов С.И., и соавт. Возможности модификации биопсии стенки прямой кишки по Свенсону в диагностике пороков развития интрамуральной нервной системы у взрослых. *Хирургия.* 2005;(10):4–7.
- Hahn BA, Kirchoerfer LJ, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(3):547–552. doi: [10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x)
- Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., и соавт. Сфинктерометрические показатели давления в анальном канале в норме. *Колопроктология.* 2016;2(56):32–36. doi: [10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36)
- Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., и соавт. Нормативные показатели давления в анальном канале при сфинктерометрии на приборах S4402 MSM и WPM Solar GI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;(8):46–50.
- Gattuso JM, Kamm MA. Clinical features of idiopathic megarectum and idiopathic megacolon. *Gut.* 1997;41(1):93–99. doi: [10.1136/gut.41.1.93](https://doi.org/10.1136/gut.41.1.93)
- Preston DM, Lennard-Jones JE, Thomas BM. Towards a radiologic definition of idiopathic megacolon. *Gastrointest Radiol.* 1985;10(2):167–169. doi: [10.1007/BF01893094](https://doi.org/10.1007/BF01893094)
- Cuda T, Gunnarsson R, de Costa A. Symptoms and diagnostic criteria of acquired Megacolon — a systematic literature review. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):25. doi: [10.1186/s12876-018-0753-7](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0753-7)
- Patrick JL, Bakke JR, Bannas P, et al. Objective volumetric comparison of room air versus carbon dioxide for colonic distention at screening CT colonography. *Abdom Imaging.* 2015;40(2):231–236. doi: [10.1007/s00261-014-0206-x](https://doi.org/10.1007/s00261-014-0206-x)
- Hanson ME, Pickhardt PJ, Kim DH, Pfau PR. Anatomic factors predictive of incomplete colonoscopy based on findings at CT colonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(4):774–779. doi: [10.2214/AJR.07.2048](https://doi.org/10.2214/AJR.07.2048)
- Wang XJ, Camilleri M. Chronic Megacolon Presenting in Adolescents or Adults: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Genetic Associations. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2750–2756. doi: [10.1007/s10620-019-05605-7](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05605-7)
- Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., и соавт. Факторы риска заворота сигмовидной кишки у пациентов с идиопатическим мегаколон, мегаректум. *Колопроктология.* 2024;23(1):32–41. doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41)

REFERENCES

- Gladman MA, Knowles CH. Novel concepts in the diagnosis, pathophysiology and management of idiopathic megabowel. *Colorectal Dis.* 2008;10(6):531–538. doi: [10.1111/j.1463-1318.2007.01457.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01457.x)
- Gladman MA, Scott SM, Lunniss PJ, et al. Systematic review of surgical options for idiopathic megarectum and megacolon. *Ann Surg.* 2005;241(4):562–574. doi: [10.1097/01.sla.0000157140.69695.d3](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000157140.69695.d3)
- Clinical Recommendations. Idiopathic megacolon. (in Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/182_2
- Aleshin D.V., Achkasov S.I., Sushkov O.I., et al. Clinical features and quality of life of patients with idiopathic megacolon. *Koloproktologia.* 2023;22(2):40–48. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-40-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-40-48)
- Aleshin D.V., Shakhmatov D.G., Surowegin E.S., et al. Idiopathic megacolon: relationship between clinical features and diagnostic tests results. *Koloproktologia.* 2024;23(2):35–45. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-2-35-45](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-35-45)
- Vorob'ev GI, Zhuchenko AP, Achkasov SI, et al. Modification of Svenson's biopsy of rectal wall in diagnosis of malformations of intramural nervous system in adults. *Khirurgiya.* 2005;(10):4–7. (in Russ.).
- Hahn BA, Kirchoerfer LJ, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(3):547–552. doi: [10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x)
- Shelygin Y.A., Fomenko O.Y., Titov A.Y., et al. Normal values of anal sphincter pressure measured with non-perfusion water sphincterometer. *Koloproktologia.* 2016;(2):32–36. (In Russ.) doi: [10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36)
- Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., et al. Normal measurements of pressure in anal canal during sphincterometry on S4402 MSM and WPM Solar GI DEVICES. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(8):46–50. (In Russ.).
- Gattuso JM, Kamm MA. Clinical features of idiopathic megarectum and idiopathic megacolon. *Gut.* 1997;41(1):93–99. doi: [10.1136/gut.41.1.93](https://doi.org/10.1136/gut.41.1.93)
- Preston DM, Lennard-Jones JE, Thomas BM. Towards a radiologic definition of idiopathic megacolon. *Gastrointest Radiol.* 1985;10(2):167–169. doi: [10.1007/BF01893094](https://doi.org/10.1007/BF01893094)
- Cuda T, Gunnarsson R, de Costa A. Symptoms and diagnostic criteria of acquired Megacolon — a systematic literature review. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):25. doi: [10.1186/s12876-018-0753-7](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0753-7)
- Patrick JL, Bakke JR, Bannas P, et al. Objective volumetric comparison of room air versus carbon dioxide for colonic distention at screening CT colonography. *Abdom Imaging.* 2015;40(2):231–236. doi: [10.1007/s00261-014-0206-x](https://doi.org/10.1007/s00261-014-0206-x)
- Hanson ME, Pickhardt PJ, Kim DH, Pfau PR. Anatomic factors predictive of incomplete colonoscopy based on findings at CT colonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(4):774–779. doi: [10.2214/AJR.07.2048](https://doi.org/10.2214/AJR.07.2048)
- Wang XJ, Camilleri M. Chronic Megacolon Presenting in Adolescents or Adults: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Genetic Associations. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2750–2756. doi: [10.1007/s10620-019-05605-7](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05605-7)
- Aleshin D.V., Achkasov S.I., Shakhmatov D.G., et al. Risk factors of sigmoid volvulus in patients with idiopathic megacolon. *Koloproktologia.* 2024;23(1):32–41. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-32-41)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-33-40>



Эффективность геля 0,3% нифедипина в сочетании с 2,0% лидокаина и БТА 80 Ед при лечении хронической анальной трещины. Пилотное рандомизированное исследование. Предварительные результаты.

Жарков Е.Е.¹, Голоктионов Н.А.¹, Сагидова К.И.¹, Лебедева Е.Ю.¹, Костарев И.В.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** улучшить результаты лечения хронической анальной трещины. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование было включено 22 пациента, рандомизированных методом генерации случайных чисел в 2 группы: 11 пациентам основной группы проводилось лечение гелем 0,3% нифедипина + 2,0% лидокаина, 11 — контрольной группы выполнялась инъекция ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер в дозировке 80 ЕД (БТА 80). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** к 30 дню наблюдалось снижение максимального давления в анальном канале в покое (МДАКП) как в основной, так и в контрольной группе [$p = 0,015$ и $p = 0,004$, соответственно] и среднего давления в анальном канале в покое (СДАКП) [$p = 0,01$ и $p = 0,02$, соответственно]. Между группами не было разницы в выраженности болевого синдрома как после стула, так и в течение дня ($p = 0,5$ и $p = 0,6$, соответственно). На 60 сутки дефект эпителизировался у 6/11 (54,6%) пациентов исследуемой группы и у 9/11 (81,8%) — группы БТА 80 [$p = 0,36$], соответственно. Причиной неэффективности лечения у 4/11 (36,4%) пациентов основной группы и 2/11 (18,2%) пациентов контрольной группы стал сохраняющийся спазм внутреннего сфинктера. Установлено, что эти пациенты использовали меньшее количество препарата 2,2 (1,8; 2,5) мг/сутки по сравнению с 2,4 (1,9; 2,7) мг/сутки у остальных больных. На 30 сутки после оперативного лечения жалобы на недержание газов отмечали 1/11 (9,1%) больной основной группы и 1/11 (9,1%) — контрольной [$p = 1$]. Такое осложнение, как тромбоз наружных геморроидальных узлов возникло лишь у 1/11 (9,1%) пациента в группе БТА 80 [$p = 0,87$]. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что гель, в составе которого 0,3% нифедипина и 2% лидокаина, оказывает сопоставимое с БТА воздействие на тонус внутреннего сфинктера. Однако отсутствие возможности точного дозирования препарата и/или низкая комплаентность пациентов снижают эффективность лечения и делают применение препаратов БТА предпочтительным для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая анальная трещина, ХАТ, спазм внутреннего сфинктера, ботулинический токсин типа А, БТА, нифедипин, консервативное лечение

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю., Костарев И.В. Эффективность геля 0,3% нифедипина в сочетании с 2,0% лидокаина и БТА 80Ед при лечении хронической анальной трещины. Пилотное рандомизированное исследование. Предварительные результаты. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 33–40. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-33-40>

Effectiveness of 0.3% nifedipine gel combined with 2.0% lidocaine and BTA 80 U in treatment of chronic anal fissure. Pilot randomized study. Preliminary results.

Evgeny E. Zharkov¹, Nikolay A. Goloktionov¹, Karina I. Sagidova¹, Ekaterina Yu. Lebedeva¹, Ivan V. Kostarev^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to improve the results of chronic anal fissure treatment.

PATIENTS AND METHODS: the study included 22 patients randomized by random numbers generation method into 2 groups. Eleven patients were included in main group and were treated with 0.3% nifedipine + 2.0% lidocaine gel, 11 patients of the control group received injections of botulinum toxin A into the internal anal sphincter at a dose of 80 U (BTA 80).

RESULTS: by day 30, there was a decrease of maximal resting pressure in anal canal (MRPAC) in both the main and control groups [$p = 0.015$ and $p = 0.004$, respectively] and the average resting pressure in anal canal (ARPAC) [$p = 0.01$ and $p = 0.02$, respectively]. There was no difference between the groups in pain severity both after stool and during the day ($p = 0.5$ and $p = 0.6$, respectively). On day 60, the defect was epithelized in 6/11 (54.6%) patients of the study group and in 9/11 (81.8%) patients of the BTA 80 group [$p = 0.36$], respectively. The reason of treatment failure in 4/11 (36.4%) patients of the main group and 2/11 (18.2%) patients of the control group was a preserved internal sphincter spasm. It was found that these patients used a lower amount of the drug product — 2.2 (1.8; 2.5) mg/day compared to 2.4 (1.9; 2.7) mg/day in other patients. On the day 30 after surgical treatment, complaints about gas incontinence were registered in 1/11 (9.1%) patients of the main group and 1/11 (9.1%) patients of the control group [$p = 1$]. Such a complication as external hemorrhoid thrombosis occurred only in 1/11 (9.1%) patients in the BTA 80 group [$p = 0.87$].

CONCLUSION: the study results show that gel containing 0.3% nifedipine and 2% lidocaine produces an effect on the tone of the internal sphincter comparable to BTA. However, the lack of accurate dosage of the drug product and/or low patient compliance reduce the effectiveness of treatment and make the use of BTA preferable for medical relaxation of the internal sphincter.

KEYWORDS: chronic anal fissure, CAF, internal sphincter spasm, botulinum toxin A, BTA, nifedipine, conservative treatment

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Zharkov E.E., Goloktionov N.A., Sagidova K.I., Lebedeva E.Yu. Kostarev I.V. Effectiveness of 0.3% nifedipine gel combined with 2.0% lidocaine and BTA 80 U in treatment of chronic anal fissure. Pilot randomized study. Preliminary results. *Koloproktologia*. 2024;23(3):33–40. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-33-40>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Жарков Е.Е., ФГБУ «НМИЦ имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: zee@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Zharkov E.E., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: zee@gnck.ru

Дата поступления — 26.06.2024
Received — 26.06.2024

После доработки — 19.07.2024
Revised — 19.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024
Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в клинической практике отмечается тенденция к увеличению показаний к хирургическому лечению хронической анальной трещины (ХАТ), что является поводом для поиска новых сфинктеросберегающих и малоинвазивных методов лечения данного заболевания [1]. На сегодняшний день в нашей стране проведены исследования среди препаратов для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера, касающиеся оценки эффективности органических нитратов [2,3]. В действующих клинических рекомендациях имеется четкое описание методики применения ботулинического токсина типа А (БТА) у пациентов с хронической анальной трещиной [4]. Однако основной проблемой органических нитратов является частота возникновения побочных эффектов и, как следствие, низкая приверженность пациентов к лечению. Кроме того, в России отсутствуют официальные формы препаратов на основе органических нитратов, в связи с этим в национальных клинических рекомендациях отсутствуют показания к их применению [4]. В то же время, в последние годы

на российском рынке появились современные комбинированные препараты — гель 0,3% нифедипина и 2% лидокаина, необходимость изучения которых послужила поводом к проведению научного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения хронической анальной трещины.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С января 2023 года проводится рандомизированное исследование, в которое, к настоящему времени включено 22 пациента, у которых диагностирована хроническая анальная трещина со спазмом внутреннего анального сфинктера. С помощью рандомизации в компьютерной программе методом генерации случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу включено 11 пациентов, которым проводилось лечение комбинированным

препаратом — гель 0,3% нифедипина + 2,0% лидокаина, в соответствии с инструкцией по применению (небольшое количество геля наносилось на перианальную кожу и в задний проход на глубину 1 см). Контроль количества использованного препарата осуществлялся путем взвешивания тубы на аналитических весах до начала применения и по окончании лечения. В контрольную группу включено 11 пациентов, которым выполнялась инъекция ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер в дозировке 80 ЕД по стандартной методике, приведенной в клинических рекомендациях [4] (Рис. 1).

Критерии включения в исследование: пациенты с хронической анальной трещиной с подтвержденным спазмом внутреннего анального сфинктера по данным профилометрии; возраст пациентов более 18 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты, ранее перенесшие хирургические вмешательства на анальном канале и прямой кишке (за исключением малоинвазивных методик); наличие недостаточности анального сфинктера 1–3 степени (оценка по шкале Wexner больше 0 баллов); воспалительные заболевания толстой кишки; наружный и внутренний геморрой 3–4 стадии; хронический парапроктит; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; фиброзный полип анального канала или сторожевой

Таблица 1. Клиническая и функциональная характеристика пациентов с хронической анальной трещиной

Table 1. Clinical and functional characteristics of patients with chronic anal fissure

Показатель	Метод ликвидации спазма		p
	Основная группа (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) n = 11	Контрольная группа (БТА 80) n = 11	
Медиана возраста	41 (34; 43)	37 (30; 51)	0,6
Пол:			
мужской	2 (18,2%)	3 (27,3%)	1,0
женский	9 (81,8%)	8 (72,7%)	
Длительность заболевания (мес.)	8 (5; 24)	24 (8; 36)	1,0
Количество трещин:			
Одна	10 (91%)	9 (81,9%)	1,0
Две	1 (9%)	2 (18,1%)	
Медиана боли после стула (квартили)	4 (2; 6)	6 (1; 8)	0,66
Сторожевой бугорок			
Один	1 (9%)	2 (18,1%)	0,5
Два	0 (0%)	1 (9%)	
Запоры	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,08

бугорок, сопровождающиеся клиническими проявлениями; анальная трещина, осложненная свищом.

Критерии исключения: наличие свищей прямой кишки (обнаруженных при интраоперационной ревизии); отказ пациента от прохождения исследования на любом этапе; несоблюдение протокола исследования.

Группы были сопоставимы по общепринятым клиническим характеристикам: пол, возраст, длительность заболевания, количество трещин, интенсивность болевого синдрома после стула и в течение дня, наличие фиброзных полипов анального канала и сторожевых бугорков, наружных и внутренних геморроидальных узлов, характер дефекации (Табл. 1). Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась профилометрия до начала лечения, а также на 30 и 60 сутки. Пациенты ежедневно оценивали болевой синдром по визуально-аналоговой шкале, а также степень анальной инконтиненции по шкале Wexner. На 30 и 60 сутки проводились пальцевое исследование прямой кишки и аноскопия для контроля эпителизации дефекта анодермы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество препарата (гель 0,3% нифедипина + 2,0% лидокаина), применяемого пациентами в процессе лечения составило 2,4 (1,9; 2,7) мг в сутки.

Значимой разницы в интенсивности болевого синдрома между основной и контрольной



Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Design of the study

Таблица 2. Распределение больных по уровню максимального давления в анальном канале в покое через 60 дней после проведенного лечения

Максимальное давление в анальном канале в покое	Основная группа (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) <i>n</i> = 11	Контрольная группа БТА 80 <i>n</i> = 11	<i>p</i>
Повышено (> 112,2 мм рт. ст.)	4 (36,4%)	3 (27,2%)	0,67
Норма (89,4–112,2 мм рт. ст.)	3 (27,2%)	5 (45,6%)	
Снижено (< 89,4 мм рт. ст.)	4 (36,4%)	3 (27,2%)	

группами после дефекации выявлено не было ($p = 0,5$) (Рис. 2).

К 30 дню отмечено достоверное снижение максимального давления в анальном канале в покое (МДАКП)

как в основной (гель 0,3% нифедипина + 2,0% лидокаина), так и в контрольной группе (БТА 80), по сравнению с показателями, полученными до проведенного лечения [$p = 0,015$ и $p = 0,004$, соответственно].

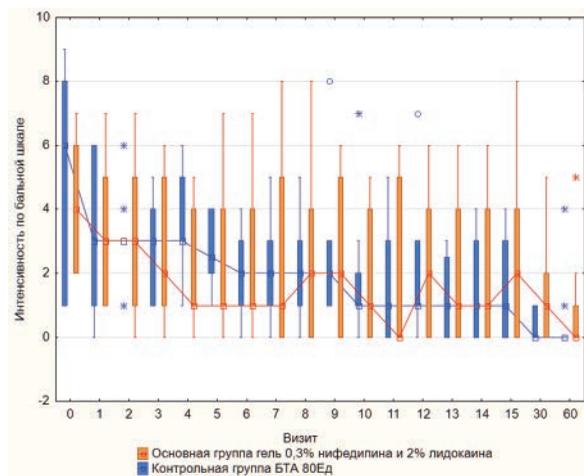
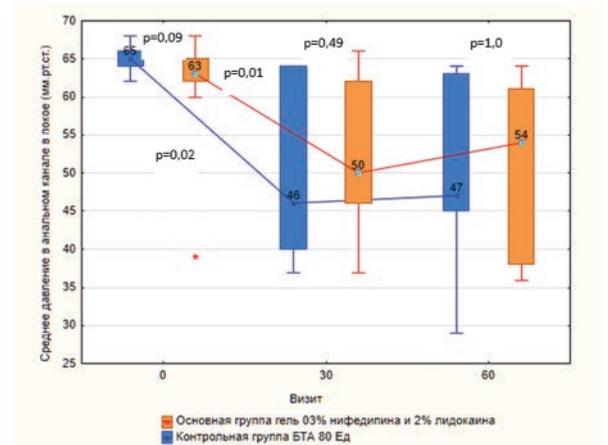
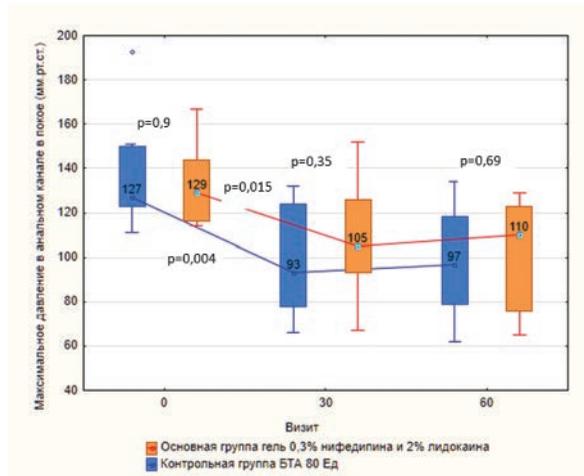
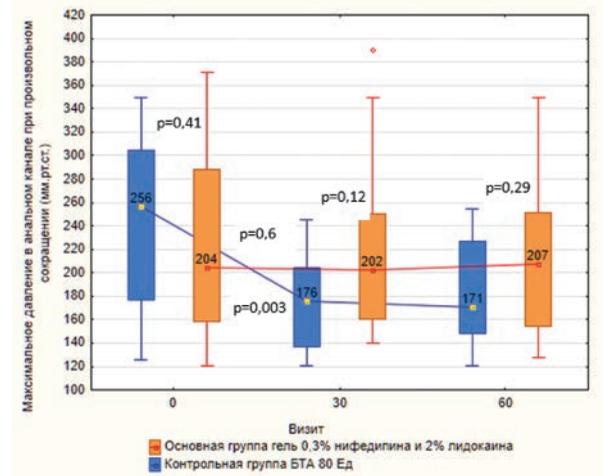
**Рисунок 2.** Интенсивность болевого синдрома после дефекации до и после проведенного лечения**Figure 2.** The intensity of pain syndrome after defecation before and after treatment**Рисунок 4.** Показатели среднего давления в анальном канале в покое до лечения, на 30 и 60 сутки после проведенного лечения**Figure 4.** Average resting pressure in anal canal before treatment, on day 30, and on day 60 after the treatment**Рисунок 3.** Показатели максимального давления в анальном канале в покое до, на 30, 60 сутки после проведенного лечения**Figure 3.** Maximum resting pressure in anal canal before, on day 30, and on day 60 after the treatment**Рисунок 5.** Показатели максимального давления в анальном канале при произвольном сокращении до операции и на 30 и 60 сутки после операции**Figure 5.** Maximum pressure in anal canal with voluntary contraction before surgery and on days 30 and 60 after surgery

Таблица 3. Распределение больных по уровню среднего давления в анальном канале в покое через 60 дней после проведенного лечения**Table 3.** Distribution of patients according to the level of average resting pressure in anal canal 60 days after treatment

Среднее давление в анальном канале в покое	Основная группа (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) <i>n</i> = 11	Контрольная группа (БТА 80) <i>n</i> = 11	<i>p</i>
Повышено (> 60,4 мм рт. ст.)	3 (27,2%)	3 (27,2%)	0,58
Норма (44,0–60,4 мм рт. ст.)	4 (36,4%)	6 (54,6%)	
Снижено (< 44,0 мм рт. ст.)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	

Таблица 4. Распределение больных по уровню максимального давления в анальном канале при произвольном сокращении на 60 суток после операции**Table 4.** Distribution of patients according to the maximum pressure in anal canal with voluntary contraction on the day 60 after surgery

Максимальное давление в анальном канале при произвольном сокращении	Основная группа (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) <i>n</i> = 11	Контрольная группа (БТА 80) <i>n</i> = 11	<i>p</i>
Повышено (> 149,7 мм рт. ст.)	9 (81,8%)	8 (72,7%)	0,58
Норма (124,5–149,7 мм рт. ст.)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	
Снижено (< 124,5 мм рт. ст.)	0 (0%)	1 (9,1%)	

Таблица 5. Распределение больных по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении через 60 дней после операции**Table 5.** Distribution of patients according to the average pressure in anal canal with voluntary contraction on the day 60 after surgery

Среднее давление в анальном канале при произвольном сокращении	Основная группа (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) <i>n</i> = 11	Контрольная группа (БТА 80) <i>n</i> = 11	<i>p</i>
Повышено (> 85,5 мм рт. ст.)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	0,58
Норма (67,7–85,5 мм рт. ст.)	8 (72,7%)	10 (90,9%)	
Снижено (< 67,7 мм рт. ст.)	0 (0%)	0 (0%)	

Таблица 6. Сроки эпителизации дефекта**Table 6.** The timing of defect epithelialization

Сутки	Метод лечения		<i>p</i>
	Основная группа (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) <i>n</i> = 11	Контрольная группа (БТА 80) <i>n</i> = 11	
30	2 (18,2%)	2 (18,2%)	1,0
60	6 (54,6%)	9 (81,8%)	0,36

Различий между группами не выявлено [$p = 0,35$] (Рис. 3).

Группы были сопоставимы по показателям максимального давления в анальном канале в покое на 60 суток в соответствии с референсными значениями [$p = 0,67$] (Табл. 2).

В равной мере отмечалось статически значимое снижение среднего давления в анальном канале в покое (СДАКП) к 30 суткам у пациентов в сравниваемых группах [$p = 0,01$ и $p = 0,02$, соответственно]. Различий по изучаемому показателю между группами получено не было [$p = 0,49$] (Рис. 4).

По изучаемому показателю группы были сопоставимы и на 60 суток в соответствии с референсными значениями [$p = 0,58$] (Табл. 3).

На 30 суток после проведенного лечения отмечено достоверное снижение максимального

давления в анальном канале при произвольном сокращении только в контрольной группе (БТА 80) [$p = 0,003$]. Однако между группами по изучаемому показателю различий не выявлено [$p = 0,12$] (Рис. 5).

Группы были сопоставимы в соответствии с референсными значениями по показателю максимального давления в анальном канале при произвольном сокращении на 60 суток [$p = 0,58$] (Табл. 4).

Не получено различий между основной и контрольной группами в изменении среднего давления в анальном канале при произвольном сокращении к 30 дню после лечения [$p = 0,3$], а также к 60 суткам в соответствии с референсными значениями [$p = 0,58$] (Табл. 5).

На 30 суток после проведенного лечения заживление дефекта наблюдалось у 2/11 (18,2%) пациентов

Таблица 7. Число пациентов с явлениями транзиторной анальной инконтиненции до и после поведенного лечения по шкале Wexner (норма = 0 баллов)**Table 7.** The number of patients with transient anal incontinence before and after performed treatment according to the Wexner scale (norm = 0 points)

Сроки	Число больных с явлениями транзиторной недостаточности анального сфинктера		p
	Основная группа (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) n = 11	Контрольная группа (БТА 80) n = 11	
До операции	0	0	–
30 сутки	1 (9%)	1 (9%)	1,0
60 сутки	0	0	1,0

как основной, так и контрольной группы [$p = 1$]. К 60 дню наблюдения, дефект зажил у 6/11 (54,6%) основной группы и у 9/11 (81,8%) — контрольной (Табл. 6).

Анализ причин неэффективности лечения показал, что у 4/11 (36,4%) пациентов основной группы и у 2/11 (18,2%) — контрольной сохранялся спазм внутреннего сфинктера. При оценке использования препарата установлено, что у 4/11 пациентов со спазмом по сравнению с 7/11 с его отсутствием отмечено несколько меньшее количество использованного препарата [2,2 (1,8; 2,5) мг и 2,4 (1,9; 2,7) мг, $p = 0,7$]. Пациентам контрольной группы проводилось местное лечение свечами, содержащими диоксометилтетрагидропиримидин. Наряду с этим у 1/4 пациентки основной группы при посеве с поверхности раны была выявлена цитомегаловирусная инфекция. С целью ликвидации спазма внутреннего сфинктера в 3 из 11 (27,3%) наблюдений в основной группе на 80 сутки было произведено введение БТА в дозе 80 ЕД. В 1 (9%) наблюдении в основной группе и в 2/11 (18,2%) — контрольной группы на 80 сутки была произведена БПС. У всех вышеописанных пациентов удалось добиться ликвидации спазма внутреннего сфинктера и эпителизации анальной трещины в течение месяца после проведенного лечения. Оставшейся пациентке основной группы с цитомегаловирусной инфекцией была назначена специфическая противовирусная терапия, что так же в течение месяца позволило добиться заживления анальной трещины.

Явления анальной инконтиненции в виде недержания газов на 30 сутки после проведенного лечения отмечал 1/11 (9%) пациент основной и 1/11 (9%) — контрольной группы [$p = 1,0$]. На 60 сутки явления транзиторной анальной инконтиненции отсутствовали в обеих группах [$p = 1,0$] (Табл. 7).

Только в контрольной группе у 1/11 (9%) пациента наблюдался тромбоз наружных геморроидальных узлов [$p = 0,87$]. Данное осложнение купировалось назначением консервативной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению острого геморроя.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее значимой характеристикой лекарственных препаратов, применяемых для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера, является способность снижать давление в анальном канале в покое, что, в свою очередь, определяет их клиническую эффективность при лечении анальной трещины. Способность БТА снижать давление в анальном канале подтверждена в целом ряде рандомизированных исследований [5–7], тогда как функциональные результаты применения мазевых форм нифедипина не столь убедительны. В большинстве рандомизированных исследований физиологическая оценка давления в анальном канале не проводилась [8–10]. У ряда авторов сообщается о значимом снижении среднего давления в анальном канале в покое у группы пациентов, получавших гель 0,3% нифедипина и 2% лидокаина [11].

Согласно предварительным результатам проводимого нами исследования комбинированный препарат (гель 0,3% нифедипин + 2,0% лидокаина) приводит к статистически значимому снижению как среднего, так максимального давления в анальном канале в покое. Несмотря на то, что это снижение менее существенно, чем в группе пациентов, получавших БТА в дозе 80 ЕД, различия между группами не достигают статистически значимых показателей.

Помимо способности снижать тонус внутреннего сфинктера каждый из исследуемых препаратов имеет свои особенности. Бесспорным недостатком геля нифедипин 0,3% + лидокаин 2%, впрочем, как и других мазевых форм, является невозможность его точного дозирования. Так, если доза вводимого во внутренний сфинктер ботулинического токсина типа А во всех случаях составляла 80 Ед, то количество геля 0,3% нифедипина + 2% лидокаина, используемого пациентами в течении суток, колебалось в пересчете на действующее вещество (нифедипин) от 1,7 до 2,8 мг составив, в среднем, 2,4 (1,9; 2,7) мг. Вместе с тем у 4-х пациентов основной группы с незаживающим дефектом анодермы и сохраняющимся спазмом сфинктера среднее количество

использованного препарата составило 2,2 (1,8; 2,5) мг. Несмотря на отсутствие значимой разницы в количестве использованного препарата у больных с сохраняющимся спазмом сфинктера и остальными пациентами в исследуемой группе, можно говорить о том, что одной из причин неэффективности геля нифедипин 0,3% + лидокаин 2% может быть уменьшение дозы препарата вследствие невозможности его точного дозирования, либо низкой приверженности пациентов к лечению. При сопоставимом воздействии препаратов на тонус внутреннего сфинктера БТА имеет преимущества за счёт точного дозирования и отсутствия необходимости в частом повторном применении. Это подтверждает факт его успешного применения у 3-х из 4 пациентов основной группы с незажившей анальной трещиной и сохраняющимся спазмом внутреннего сфинктера. В связи с этим, весьма вероятно, что при дальнейшем наборе пациентов эти различия в частоте эпителизации анальной трещины между группами достигнут значимых величин. Для достижения первичной контрольной точки исследования при показателях мощности 80% и различии между частотой эпителизации анальной трещины в основной и контрольной группе 27,2% ($p = 0,36$) в каждую группу необходимо набрать по 37 пациентов (Рис. 6).

В свою очередь, к возможным преимуществам геля 0,3% нифедипина и 2% лидокаина мы относим наличие в его составе местного анестетика, что дополнительно способствовало обезболиванию. Несмотря на это, по предварительным данным, различия между группами по интенсивности болевого синдрома не достигали статистически значимых величин. Однако, исходя из его динамики, есть вероятность, что они будут достигнуты по мере дальнейшего набора пациентов.

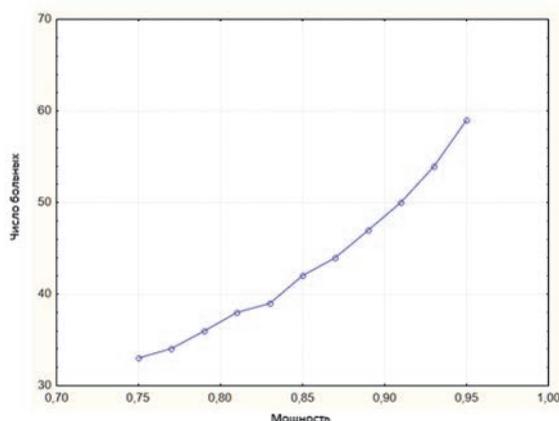


Рисунок 6. Расчет мощности планируемого исследования
Figure 6. Calculation of the planned study power

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты проводимого исследования свидетельствуют о том, что гель 0,3% нифедипина и 2% лидокаина оказывает сопоставимое с БТА воздействие на тонус внутреннего сфинктера. Однако для окончательного суждения требуется дальнейшее продолжение исследования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю., Костарев И.В.*

Сбор и обработка материала: *Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю.*

Статистическая обработка: *Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А.*

Написание текста: *Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Сагидова К.И., Лебедева Е.Ю.*

Редактирование: *Жарков Е.Е., Костарев И.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Study concept and design: *Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva, Ivan V. Kostarev*

Collection and processing of materials: *Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva*

Statistical processing: *Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov*

Writing: *Evgeny E. Zharkov, Nikolay A. Goloktionov, Karina I. Sagidova, Ekaterina Yu. Lebedeva*

Editing: *Evgeny E. Zharkov, Ivan V. Kostarev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Жарков Евгений Евгеньевич — к.м.н., научный сотрудник отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-3403-9731

Голоктионов Николай Александрович — аспирант отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7865-8134

Сагидова Карина Ибаковна — м.н.с. отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; аспирант ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7373-9103

Лебедева Екатерина Юрьевна — врач-колопроктолог отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; аспирант ФГБУ «НМИЦ

колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3590-112X

Костарев Иван Васильевич — д.м.н., руководитель отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1778-0571

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Evgeny E. Zharkov — 0000-0003-3403-9731

Nikolay A. Goloktionov — 0000-0001-7865-8134

Karina I. Sagidova — 0000-0001-7373-9103

Ekaterina Yu. Lebedeva — 0000-0002-3590-112X

Ivan V. Kostarev — 0000-0002-1778-0571

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов А.В. Анализ данных медицинской статистики по вопросам оказания колопроктологической помощи населению города Москвы. Клинический опыт Двадцатки. 2014;24(4):26–29.
2. Жарков Е.Е. Комплексное лечение хронической трещины заднего прохода. Автореферат дисс. канд. мед. наук. 2009; М., 113 с.
3. Шельгин Ю.А., Подмаренкова Л.Ф., Жарков Е.Е., и соавт. Возможность медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера у больных с хронической анальной трещиной. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005;15(1):87–92.
4. Агапов М.А., Алиев Ф.Ш., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Анальная трещина. *Колопроктология*. 2021;20(4):10–21. doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21)
5. Хрюкин Р.Ю., Костарев И.В., Арсланбекова К.И., и соавт. Ботулинический токсин типа А и боковая подкожная сфинктеротомия в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера. Что выбрать? (систематический обзор литературы и метаанализ). *Колопроктология*. 2020;19(2):113–128. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128)
6. Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., и соавт. Лечение хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией (NCT03855046). *Колопроктология*. 2022;21(1):60–70. doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70)

7. Shelygin YA, Tkalich OV, Ponomarenko AA, et al. Follow-Up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International journal of pharmaceutical research*. 2020;2(12):244–249. doi: [10.31838/ijpr/2020.SP2.040](https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.040)
8. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, et al. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14;12(38):6203–6206. doi: [10.3748/wjg.v12.i38.6203](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i38.6203) PMID: 17036396; PMCID: PMC4088118.
9. Nevins EJ, Kanakala V. Topical diltiazem and glyceryl-trinitrate for chronic anal fissure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Turk J Surg*. 2020 Dec 29;36(4):347–352. doi: [10.47717/turkj-surg.2020.4895](https://doi.org/10.47717/turkj-surg.2020.4895) PMID: 33778393; PMCID: PMC7963299.
10. Селиверстов Д.В., Гетьман М.А., Хубезов Д.А., и соавт. Эффективность и безопасность клинического применения нового препарата Фиссаро для наружного лечения острой анальной трещины на фоне хронической геморроидальной болезни. *Колопроктология*. 2017;(3):45–51. doi: [10.33878/2073-7556-2017-0-3-45-51](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-3-45-51)
11. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum*. 2002 Nov;45(11):1468–75. PMID: 12432293. doi: [10.1007/s10350-004-6452-1](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6452-1)

REFERENCES

1. Veselov A.V. Analysis of medical statistics on the provision of coloproctological care to the population of Moscow. *Klinicheskij opyt Dvadcatki*. 2014;24(4):26–29. (In Russ.)
2. Zharkov E.E. Complex treatment of chronic anal fissure. Abstract diss. cand. med. sciences. 2009; М., 113 p. (in Russ.)
3. Shelygin Yu.A., Podmarenkova L.F., Zharkov E.E. et al. Possibilities of drug relaxation of the internal sphincter in patients with chronic anal fissure. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2005;15(1):87–92. (in Russ.) doi: [10.21518/1995-1477-2021-18-2-105-110](https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-105-110)
4. Agapov M.A., Aliiev F.Sh., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Anal fissure. *Koloproktologia*. 2021;20(4):10–21. (in Russ.) doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21)
5. Khryukin R.Yu., Kostarev I.V., Arslanbekova K.I., et al. Botulinum toxin type A and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissure with the sphincter spasm. What to choose? (systematic literature review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020;19(2):113–128. (in Russ.) doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128)
6. Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Goloktionov N.A., et al. Treatment of chronic anal fissure botulinum toxin type A 40 U in comparison with lateral subcutaneous sphincterotomy (NCT03855046). *Koloproktologia*. 2022;21(1):60–70. (in Russ.) doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70)

7. Shelygin YA, Tkalich OV, Ponomarenko AA, et al. Follow-Up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International journal of pharmaceutical research*. 2020;2(12):244–249. doi: [10.31838/ijpr/2020.SP2.040](https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.040)
8. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, et al. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14;12(38):6203–6206. doi: [10.3748/wjg.v12.i38.6203](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i38.6203)
9. Nevins EJ, Kanakala V. Topical diltiazem and glyceryl-trinitrate for chronic anal fissure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Turk J Surg*. 2020 Dec 29;36(4):347–352. doi: [10.47717/turkj-surg.2020.4895](https://doi.org/10.47717/turkj-surg.2020.4895) PMID: 33778393; PMCID: PMC7963299.
10. Seliverstov D.V., Getman M.A., Khubezov D.A., et al. The efficacy and safety of the new drug Fissario in clinical usage for the topical treatment of the acute anal fissure associated with chronic hemorrhoid disease. *Koloproktologia*. 2017;(3):45–51. (In Russ.) doi: [10.33878/2073-7556-2017-0-3-45-51](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-3-45-51)
11. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum*. 2002 Nov;45(11):1468–75. doi: [10.1007/s10350-004-6452-1](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6452-1) PMID: 12432293

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-41-49>



Этапное хирургическое лечение ранений внебрюшинного отдела прямой кишки

Песикин И.Н.², Переходов С.Н.¹, Онницев И.Е.², Артемкин Э.Н.²,
Соколов А.А.², Харитонов Л.С.², Мытников А.Д.², Козлов Н.С.¹,
Кельзин А.И.², Кузьминов А.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (ул. Долгоруковская, д. 4, г. Москва, 127006, вн. тер. г. Муниципальный Округ Тверской, Россия)

²ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (Госпитальная пл., д. 3, г. Москва, 105094, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: улучшить алгоритм и результаты хирургического лечения боевых ранений прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: работа основана на анализе результатов хирургического лечения 31 раненого с огнестрельными повреждениями прямой кишки, находившихся на стационарном лечении в Главном военном клиническом госпитале имени Н.Н. Бурденко.

РЕЗУЛЬТАТЫ: из 31 пострадавшего 27 (87,1%) были выписаны в удовлетворительном состоянии. У 4 (12,9%) пострадавших был летальный исход. У всех четырёх умерших развился сепсис, при этом у двух из них сепсис развился на фоне некротического фасциита, а у одного — на фоне перитонита. С помощью эндоскопических методов исследования удалось выявить 10 ранений внебрюшинной части прямой кишки, недиагностированных на 1 и 2 этапах оказания медицинской помощи. Хирургическая помощь, которая включала в себя все четыре основных компонента: выведение проксимальной стомы, дистальное вымывание (механическое очищение прямой кишки до чистой воды), ушивание повреждения со стороны промежности при показаниях, дренирование или тампонирование пресакрального пространства была оказана 20 (64,5%) раненым из 31. С помощью эндолюминальной VAC-терапии было проведено лечение 12 раненым. В 11 из 12 случаев лечение с использованием данной методики было успешным и привело к полному заживлению ранений стенки прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: четырёхкомпонентный способ лечения является оптимальным вариантом при ранениях внебрюшинной части прямой кишки. Отказ от формирования стомы и дистального вымывания просвета кишки сопряжен с более высокой частотой развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов. Эндолюминальная VAC-терапия, в некоторых случаях, может использоваться как альтернатива пресакральному дренированию и ушиванию дефекта стенки кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ранения прямой кишки, методы диагностики повреждений прямой кишки, вакуумная аспирационная терапия (терапия отрицательным давлением, VAC-терапия)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е., Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Харитонов Л.С., Мытников А.Д., Козлов Н.С., Кельзин А.И., Кузьминов А.Д. Этапное хирургическое лечение ранений внебрюшинного отдела прямой кишки. Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 41–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-41-49>

Staged surgical treatment of wounds of the extra-abdominal rectum

Igor N. Pesikin², Sergey N. Perekhodov¹, Igor E. Onnitsev², Eduard N. Artemkin²,
Aleksey A. Sokolov², Ludmila S. Kharitonova², Aleksey D. Mytnikov²,
Nikolay S. Kozlov¹, Aleksey I. Kelzin², Aleksey D. Kuzminov¹

¹Russian University of Medicine (Dolgorukovskaya st., 4, Moscow, 127006, Russia)

²N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital (Hospitalnaya sq., 3, Moscow, 105094, Russia)

ABSTRACT

AIM: to improve the algorithm and results of surgical treatment of combat wounds of the rectum.

PATIENTS AND METHODS: thirty-one patients with combat injuries of the rectum were included in the cohort.

RESULTS: twenty-seven (87.1%) patients were discharged in satisfactory condition, 4 (12.9%) patients died. Sepsis developed in all four patients: in two of them sepsis was on the background of necrotising fasciitis and one had

peritonitis. Endoscopic control revealed 10 wounds of the extraperitoneal part of the rectum undiagnosed at the 1st and 2nd stages of medical care. Surgical care included all four main components: diverting stoma, distal washout (mechanical cleansing of the rectum to clear water), suturing of the lesion through perineal access, drainage or tamponisation of the presacral space was done in 20 (64.5%) patients. Endoluminal VAC therapy was used in 12 patients. In 11 of them, VAC treatment was successful with complete healing of rectal wall wounds.

CONCLUSION: the four-component treatment approach is the optimal option for wounds of the extraperitoneal part of the rectum. Diverting stoma and distal bowel washout prevents severe infection. Endoluminal VAC therapy, in some cases, can be used as an alternative to presacral drainage and suturing of the rectal wall lesion.

KEYWORDS: rectal injuries, methods for diagnosing rectal injuries, vacuum aspiration therapy

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Pesikin I.N., Perekhodov S.N., Onnitsev I.E., Artemkin E.N., Sokolov A.A., Kharitonova L.S., Mytnikov A.D., Kozlov N.S., Kelzin A.I., Kuzminov A.D. Staged surgical treatment of wounds of the extra-abdominal rectum. *Koloproktologia*. 2024;23(3):41–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-41-49>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Песикин Игорь Николаевич, отделение неотложной хирургии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Госпитальная пл., д. 3, Москва, 105094, Россия; тел.: +7 (925) 902-80-29; e-mail: Pesikin@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Igor N. Pesikin, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Hospitalnaya sq., 3, Moscow, 105094, Russia; tel.: +7 (925) 902-80-29; e-mail: Pesikin@mail.ru

Дата поступления — 04.06.2024
Received — 04.06.2024

После доработки — 26.06.2024
Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024
Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Во время современных боевых конфликтов военная и гражданская медицина столкнулась с большим количеством раненых с огнестрельными минно-взрывными повреждениями внебрюшинной части прямой кишки, которые были получены в ходе контакта военнослужащих с заводскими или самодельными взрывными устройствами.

Современные достижения медицины позволили установить, что минно-взрывные повреждения возникают при одномоментном действии на организм неоднородных по характеристике поражающих факторов взрывного устройства (ударная волна, газопламенная струя, осколки мин, вторичные ранящие снаряды) с вовлечением в патологический процесс органов и систем в различных сочетаниях. Этот процесс качественно отличается от аналогичного при политравме вследствие транспортных, производственных и бытовых повреждений. Такие особенности минно-взрывной травмы обуславливают особый подход к тактике лечения подобных ранений.

Военно-полевые хирурги обобщен значительный опыт лечения огнестрельных минно-взрывных ранений внебрюшинной части прямой кишки в локальных военных конфликтах в Афганистане и Чечне, а также опыт зарубежных коллег, участвовавших в оказании хирургической помощи раненым военнослужащим своих стран. В современных реалиях необходимо учитывать тот факт, что вооружение многих стран постоянно модернизируются, в связи с чем изменяется характер и тяжесть ранений, с которыми приходится сталкиваться врачам и опыт работы хирургов

в предыдущих военных конфликтах не актуален и требует усовершенствования и модернизации некоторых подходов к лечению.

Обзор литературы

Травмы прямой кишки являются относительно редкими, но крайне опасными для жизни повреждениями. К примеру, ретроспективный анализ национальной базы данных о травмах (NTDB) комитета по травматологии американской коллегии хирургов (ACS) за 2018 год сообщил только о 1472 травмах прямой кишки в США за двухлетний период с общей частотой 0,1%. Этот показатель значительно ниже, чем частота зарегистрированных травм прямой кишки (ПК) во время войны в Ираке, которая составила 1,4% среди пациентов, получивших ранения [1]. Это говорит о более частых повреждениях прямой кишки во время боевых действий.

Наиболее частыми причинами изолированных повреждений ПК являются перфорации инородными телами, ятрогенные повреждения при медицинских манипуляциях, а также проникающие ранения ягодичной области и промежности. В экстренной хирургии повреждения ПК представляют собой актуальную проблему. Так, даже в мирное время такие ранения сопровождаются осложнениями в 3,6–27,7% случаев, летальность достигает 38,4%, а при сочетанной травме — 50%, что требует дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения данного вида ранений прямой кишки [2].

В зависимости от локализации повреждения прямой кишки, в научной литературе их разделяют на внутрибрюшинные и внебрюшинные повреждения

[3,4]. Хирургическая тактика лечения внебрюшинных повреждений прямой кишки является наиболее обсуждаемой.

Повреждения ПК следует подозревать, при всех повреждениях малого таза, области промежности и ягодичной области. Диагностика повреждений ПК основана на жалобах пострадавшего, выяснении обстоятельств травмы, физикальном обследовании и использовании инструментальных методов. При пальцевом исследовании прямой кишки в 80–95% случаев удается заподозрить ее повреждения [5]. Эффективность обследования повышается, если осмотр проводится с помощью ректальных зеркал под внутривенной седацией. Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет определить наличие свободного газа, проследить траекторию полета ранящего агента, обнаружить инородные тела и повреждения костных структур. При невозможности проследить ход раневого канала выполняется вульнерография или контрастная проктография. Золотым стандартом диагностики повреждения ПК считается сочетание эндоскопических методов исследования и КТ брюшной полости и малого таза. Компьютерная томография является достаточно чувствительным методом, но плохо определяет точное местоположение повреждения прямой кишки. Эндоскопические методы позволяют определить количество ранений, размер дефекта и локализацию повреждения [1].

При повреждениях внутрибрюшинного отдела ПК хирургическая тактика зависит от характера повреждения. Ушивание дефектов стенки производят только при наличии небольших ранений (до 2 см) с давностью получения травмы не более 3 часов при отсутствии признаков перитонита. Обязательным условием завершения операции является формирование отключающей двустольной сигмостомы и дренирование брюшной полости. При множественных повреждениях ПК или обширных дефектах ее стенки показано выполнение обструктивной резекции с ушиванием культи ПК [5,6].

По данным литературы, до первой мировой войны лечение внебрюшинных повреждений прямой кишки в военное время обычно было неоперативным, а летальность составляла порядка 90%. Во время первой мировой войны были введены наружное дренирование и санация ран промежности и прямой кишки, а также выборочное наложение отводящей колостомы при самых тяжелых травмах, в результате чего летальность снизилась примерно до 70%. Во время второй мировой войны частота летальных исходов снизилась до 36% благодаря выведению отводящей стомы при всех повреждениях прямой кишки и проведению дренирования пресакрального пространства. Во время войны во Вьетнаме к выведению

проксимальной стомы и пресакральному дренированию были добавлены ликвидация дефекта стенки кишки, при его наличии, а также проведение дистального промывания прямой кишки. При таком подходе летальность составляла не более 17% [7]. Однако такое улучшение результатов обусловлено не только изменением тактики лечения, но и прогрессивным развитием медицины, в частности, совершенствованием реанимационно-анестезиологического пособия, антибиотикотерапии, инфузионно-трансфузионной терапии, а также модернизацией эвакуационных мероприятий, что приводило к раннему оказанию хирургической помощи.

С тех пор тактика лечения боевых повреждений внебрюшинной части прямой кишки не изменялась и включает в себя четыре основных этапа:

1. Выведение отводящей стомы;
2. Дистальное промывание прямой кишки;
3. Восстановление стенки прямой кишки при её повреждении;
4. Дренирование пресакрального пространства [7].

Существует ряд научных статей, в которых при травмах внебрюшинной части прямой кишки в мирное время хирурги отходили от этой четырёхкомпонентной тактики лечения. Ряд авторов утверждает, что пресакральное дренирование и ирригация дистальных отделов прямой кишки не являются обязательными компонентами в лечении таких повреждений и существенно не влияют на результаты лечения, а в ряде случаев увеличивают риск инфекционных и абдоминальных осложнений [1,3]. Некоторые авторы полагают, что в определённых ситуациях возможно проведение лечения таких пациентов без устранения дефекта прямой кишки или делать это с помощью трансанального доступа [1]. Однако подавляющее большинство авторов настаивает на необходимости выведения проксимальной стомы всем пациентам с повреждением внебрюшинной части прямой кишки [1,4].

Стоит отметить, что, как замечают сами авторы многих исследований по поводу гражданской травмы внебрюшинной части прямой кишки, их выводы нельзя проецировать на тактику лечения боевых повреждений прямой кишки. Травмы в мирное время наносятся агентами с низкой передачей кинетической энергии, а сами повреждения не настолько массивны, что существенно отличает их от ранений в военное время. Боевые ранения обладают определёнными особенностями, которые отличают их от гражданских травм. Это наличие трёх зон повреждения: раневой канал, зона первичного некроза, зона вторичного некроза (молекулярного сотрясения); наличие обширного загрязнения раны землёй и повреждающими агентами; наличие обширных некротических

изменений; наличие ожогов повреждённых тканей; как правило, наличие тяжёлых сопутствующих и комбинированных повреждений. Эти особенности определяют необходимость особой тактики хирургического лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить алгоритм и результаты хирургического лечения боевых ранений прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на ретроспективном анализе результатов хирургического лечения 31 раненого с огнестрельными повреждениями прямой кишки, находившихся на стационарном лечении в Главном военном клиническом госпитале имени Н.Н. Бурденко. По степени тяжести повреждений 23 (74%) раненых получили тяжёлые повреждения, 8 (26%) раненых получили крайне тяжёлые повреждения. Степень тяжести повреждения оценивалась с помощью шкалы ВПХ-ОР (военно-полевая хирургия для огнестрельных ранений). Эта шкала ориентирована на определение окончательного исхода травмы и позволяет предсказать не только вероятность летального исхода, в отличие от большинства отечественных и зарубежных методик, но и вероятность постоянной инвалидизации (изменения категории годности к военной службе), а также ориентировочную длительность утраты бое- или трудоспособности. Тяжесть повреждения оценивают путём присвоения каждому конкретному повреждению соответствующего балла тяжести. При этом каждый балл шкалы является преобразованным суммарным индексом тяжести, полученным в результате сложения произведений значений уровней летальности, постоянной инвалидизации и длительности утраты боеспособности на их коэффициенты вклада в окончательный исход ранения или травмы. При оценке тяжести множественных, сочетанных и/или комбинированных травм производится определение тяжести каждого повреждения с последующим суммированием баллов. Такой подход возможен благодаря математической обоснованности этих шкал [11].

По локализации: 16 (52%) пострадавших получили ранения верхнеампулярного отдела прямой кишки; 4 (13%) — ранения среднеампулярного отдела прямой кишки; 11 (35%) — ранения нижнеампулярного отдела прямой кишки.

Диагностика выполнялась с помощью КТ, УЗИ и эндоскопических методов. При выполнении эндоскопического осмотра прямой кишки определялись:

Таблица 1. Тяжесть анатомических повреждений
Table 1. Severity of anatomical injuries

Показатели	Проникающие ранения живота и таза с повреждениями прямой кишки, n = 31
Баллы ВПХ-ОР: Легкие повреждения (0,05–0,4)	0
Повреждения средней тяжести (0,5–0,9)	0
Тяжелые повреждения (1–12)	23 (74%)
Крайне тяжелые повреждения (≥ 13)	8 (26%)

количество, размеры и локализация дефектов стенки кишки, наличие инородных тел и источника кровотечения. При КТ и УЗИ мягких тканей оценивалось состояние параректальной клетчатки, размеры полостей затеков и раневого канала.

При лечении внебрюшинных ранений ПК нами использовалась оригинальная методика VAC. Эндолюминальная VAC-терапия проводилась с помощью систем, установленных трансанально. Локально создаваемое разрежение передается на рану через специальную полипропиленовую пористую губчатую систему. Отрицательное давление в ране позволяет эффективно удалять раневой секрет, устранять отек тканей и способствует притоку крови. Улучшение микроциркуляции способствует формированию грануляций и заживлению раны. При выставлении показаний к проведению VAC-терапии данное вмешательство проводилось в условиях операционной под внутривенной седацией.

Под эндоскопическим контролем за зону дефекта стенки кишки (при наличии двух дефектов — за зону проксимального повреждения) проводилась шинирующая трубка диаметром 20 мм. После этого эндоскоп извлекался. Для каждого конкретного случая изготавливалась система VAC, которая состояла из сформированной полипропиленовой губки, фиксированной к проксимальному краю силиконового зонда диаметром 18–22 Fr. Далее систему для VAC проводили через

Локализация повреждения

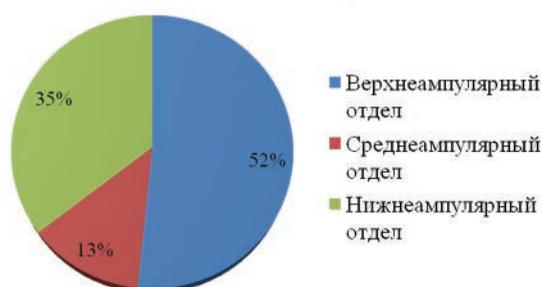


Диаграмма 1. Локализация повреждения
Figure 1. Localization of damage

Таблица 2. Виды хирургических вмешательств на разных этапах
Table 2. Types of surgical interventions at different stages

Квалифицированная хирургическая помощь		Специализированная хирургическая помощь			
1 этап		2 этап		3 этап	
Ушивание	5	Ушивание	1	Без ушивания + петл. сигмостома	4
Без ушивания + сигмостома	11	Без ушивания + сигмостома	3	Ушивание	1
Резекция + сигмостома	6	Резекция + стома	2	Резекция	1
Дренирование	6	Дренирование	2	Экстирпация + стома	3
				Резекция + стома	2
				Дренирование	5
				Использование VAC-систем (эндолюминально или на мягкие ткани) отдельно или в сочетании с одним из видов хирургического лечения	16
Всего	28		8		32

внутренний просвет шинирующей трубки в просвет кишки. Правильное расположение вакуумной системы контролировали визуально и при необходимости выполняли ее коррекцию. Выведенную через анальный канал трубку фиксировали, подсоединяли к ней вакуумный аспиратор в режиме разрежения 90–120 мм рт.ст. Замена VAC-системы проводилась через 3–6 суток. В процессе проведения лечения следили за уровнем разрежения и количеством отделяемого по VAC-системе и дренажам, установленным в параректальной клетчатке.

Методика эндолюминальной VAC-терапии использовалась в лечении 12 пациентов с изолированными и сочетанными ранениями внебрюшинного отдела прямой кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего был пролечен 31 пострадавший с огнестрельными ранениями прямой кишки. Медиана возраста пострадавших составила 30 (28;33) лет. Из них 27 (87,1%) было выписано в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание, а у 4 (12,9%) пострадавших зарегистрирован летальный исход. Стоит отметить, что у всех 4 пострадавших с летальным исходом на 1 этапе оказания медицинской помощи не было выявлено повреждений прямой кишки. У всех четырех умерших развился сепсис, при этом у двух из них сепсис развился на фоне некротического фасциита, а у одного — на фоне перитонита.

Хирургическая помощь, которая включала в себя все четыре основных компонента: формирование проксимальной стомы, ирригация прямой кишки (механическое очищение прямой кишки до чистой воды), ушивание повреждения со стороны промежности при показаниях, дренирование или тампонирование пресакрального пространства была оказана 20 (64,5%) раненым из 31.

На 1 и 2 этапах медицинской помощи проводилось хирургическое (ушивание дефекта кишки, сигмостомия, сигмостомия + резекция повреждённого участка кишки) или консервативное лечение. У 9 раненых на 1 этапе и еще у 1 раненого на 2 этапе повреждения прямой кишки диагностированы не были. На 3 этапе медицинской помощи проводилось хирургическое лечение (сигмостомия, резекция прямой кишки, экстирпация прямой кишки, резекция прямой кишки + сигмостомия), которое сочеталось с ирригацией прямой кишки и дренированием или тампонированием пресакрального пространства, а также лечение с помощью эндолюминальной VAC терапии в сочетании с хирургическим лечением.

С помощью эндолюминальной VAC-терапии было проведено лечение 12 раненым. Стоит отметить, что во всех случаях была сформирована проксимальная стома. Пострадавшие поступали в госпиталь на 2–4 сутки после оказания квалифицированной медицинской помощи. У 7 пациентов был выявлен 1 дефект стенки кишки, у 5 больных — 2 и более, при этом размер дефектов варьировал от 7 мм до полуциркулярного. Признаки кровотечения из места повреждения имели место в одном случае (выполнен эндоскопический гемостаз). В зависимости от степени повреждения стенки ПК для полного закрытия раневого дефекта потребовалось проведение от 1 до 6 сеансов VAC с интервалом от 3 до 6 дней. После одного сеанса VAC полное закрытие дефектов стенки кишки удалось достигнуть у 4 пациентов, после двух сеансов — у 4 больных, 3 пациентам потребовалось 4, 5 и 6 сеансов VAC, соответственно. Сроки проведения эндолюминальной VAC-терапии зависели от количества и размера дефектов стенки прямой кишки, наличия затеков в параректальную клетчатку, времени от момента получения травмы до начала лечения и имеющих сочетанных повреждений. В 11 из 12 случаев лечение с использованием данной методики было успешным и привело к полному заживлению ранений

стенки прямой кишки. В одном случае добиться положительного результата лечения не удалось, что обусловлено наличием тяжелых гнойно-септических осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для диагностики ранений внебрюшинного отдела прямой кишки на этапах эвакуации крайне редко используется эндоскопическое исследование или осмотр в зеркалах. В результате у 10 (32,3%) из 31 пострадавшего ранение прямой кишки выявлено только в центральном ВМУ. В 3 (30%) случаях недиагностированных повреждений прямой кишки из 10, поступивших в центральное ВМУ, наступил летальный исход.

На сегодняшний день четырехкомпонентное лечение ранений внебрюшинной части прямой кишки является наиболее оптимальной хирургической тактикой и приводит к хорошим результатам лечения.

Формирование проксимальной стомы является важнейшим этапом хирургического лечения, которое способствовало ускорению заживления ран и снижению риска инфекционных осложнений. Это обусловлено прекращением поступления кишечного содержимого в область раны и в параректальную клетчатку. В зависимости от ситуации выводилась как концевая, так и петлевая колостома. Концевую колостому формировали, как правило, после обструктивной резекции по Гартману или после экстирпации прямой кишки, которые применялись при обширных повреждениях стенки кишки и явлениях перитонита. В остальных случаях формировали петлевую колостому. При первом этапе оказания хирургической помощи стомы сформированы у 17 пострадавших. В последующем на этапе специализированной помощи 30 пострадавшим были сформированы отключающие стомы с целью предупреждения развития гнойно-септических осложнений.

Трансанальное ушивание дефекта внебрюшинной части прямой кишки выполнено при повреждениях более четверти окружности кишки на уровне нижеампулярного отдела. При массивных разрушениях проксимальных отделов прямой кишки выполнена обструктивная резекция. При массивном разрушении прямой кишки, повреждениях сфинктерного аппарата, флегмонах тазовой клетчатки и промежности выполняли экстирпацию прямой кишки.

Ирригация прямой кишки проводилась с целью устранения остатков кала в зоне ранения, которая была причиной серьезных гнойно-септических осложнений. Это особенно важно при наличии некротизированных и деваскуляризованных мягких тканей



Рисунок 1. Огнестрельное проникающее ранение прямой кишки. Осмотр при поступлении на 6 сутки после ранения. На 11 см от ануса обширный полный дефект стенки средне-ампулярного отдела прямой кишки, размер дефекта не менее 28 мм. В просвете дефекта — открытая раневая полость диаметром до 10 см

Figure 1. Gunshot penetrating wounds of the rectum. Examination at admission on the 6th day after injury. At 11 cm from the anus, there is a large complete defect in the wall of the middle ampullary rectum, the defect size is at least 28 mm. There is an open wound cavity with a diameter of up to 10 cm in the lumen of the defect



Рисунок 2. Минно-взрывное ранение. Осколочное ранение таза с размозжением мягких тканей ягодичных областей с полным отрывом средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки с сохранением анального сфинктера

Figure 2. Mine explosion injury. Splinter wound of the pelvis with crushing of the soft tissues of the gluteal regions with complete separation of the middle and lower ampullary rectum with preservation of the anal sphincter

промежности, что является субстратом для развития инфекционных осложнений. Причиной летального исхода послужили гнойно-септические осложнения, что подчеркивает актуальность санации просвета поврежденной кишки.

При установке дренажей вслепую через промежность у 6 из 8 пациентов не удалось добиться адекватного дренирования параректальной клетчатки в области раны прямой кишки. Это обусловлено тем, что установленные вслепую дренажи не достигали зоны повреждения. Полноценная хирургическая обработка раневого канала с широким доступом

в параректальную клетчатку создает условия для эффективного дренирования зоны ранения стенки кишки. Так же выполнение ревизии и дренирования клетчатки через разрез между анальным сфинктером и копчиком позволяли адекватно санировать полость. В случае наличия дефектов стенки прямой кишки эндолюминальная VAC- терапия позволяет дренировать параректальную клетчатку, что способствует восстановлению целостности стенки кишки.

На передовых этапах из 31 пострадавшего стомированы 17 (54,8%) пациентов, из них у 6 выполнена обструктивная резекция прямой кишки, еще у 5 выполнены попытки ушивания дефектов стенки при лапаротомии. Лишь одному пострадавшему ранение стенки ушивалось трансанально, так же выполнено дистальное вымывание прямой кишки. Параректальное дренирование выполнено у 6 пострадавших. Таким образом, лишь 1 пациент получил 4-х компонентное лечение. Чаще всего пренебрегали дистальным вымыванием.

На этапе центрального ВМУ повторно оперировано 30 (96,8%) из 31 пострадавших. Лишь у 1 пациента шов дефекта внебрюшинного отдела прямой кишки из лапаротомного доступа оказался состоятельным и не потребовал наложения стомы. Несостоятельность культи прямой кишки, осложненная абсцессом пресакрального пространства, развилась у 4 из 11 пострадавших с обструктивными резекциями, выполненными на различных этапах эвакуации. На этапе специализированной помощи основным показанием к оперативным вмешательствам являлось развитие перитонита, по поводу чего выполнялось ушивание дефекта стенки кишки, формирование стомы, обструктивная резекция, дренирование.

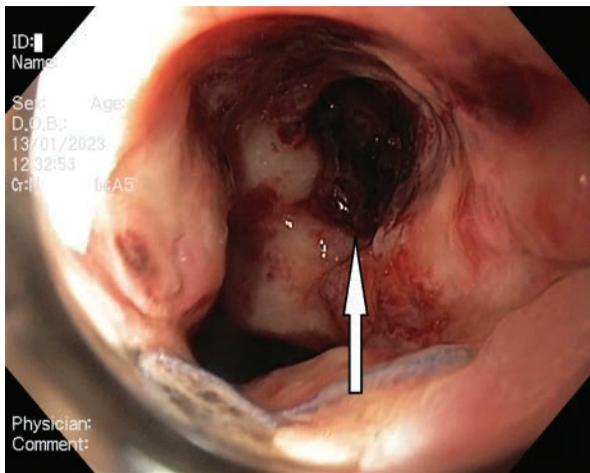


Рисунок 3. Эндоскопическая картина. Ранение нижеампулярной части прямой кишки. Дефект передней стенки 20 мм

Figure 3. Endoscopic picture. Injury to the lower ampullary part of the rectum. The defect of the front wall is 20 mm

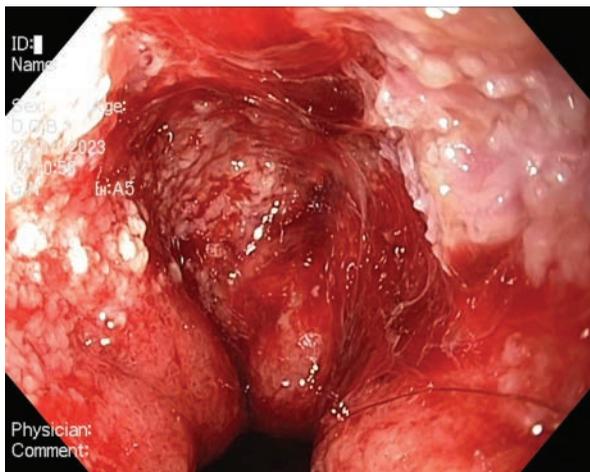


Рисунок 4. Эндоскопическая картина. Ранение нижеампулярной части прямой кишки. Дефект передней стенки 20 мм. Полное закрытие дефекта после второго сеанса VAC-терапии

Figure 4. Endoscopic picture. Injury to the lower ampullary part of the rectum. The defect of the front wall is 20 mm. Complete closure of the defect after the second session of VAC therapy

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного клинического исследования можно сделать вывод, что внебрюшинные ранения прямой кишки представляют собой серьезную проблему. Они сложны в диагностике на ранних этапах, имеют тяжёлое течение и часто становятся причиной гнойно-септических осложнений. В случае ранений в области таза целесообразно активно исключать повреждения прямой кишки, в частности с использованием эндоскопических методов, ректоскопии или осмотра в зеркалах, рентген-контрастного исследования прямой кишки.

Отказ от формирования стомы и ирригации просвета кишки сопряжен с более высокой частотой развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов.

Обструктивная внутрибрюшная резекция при внебрюшинных ранениях не имела преимуществ, в сравнении с двухствольной стомией и санацией просвета раненой кишки.

Эндолюминальная VAC-терапия, в сочетании с формированием стомы, способна эффективно дренировать зону ранения, отводить экссудат из параректальной клетчатки, создать оптимальные условия для заживления дефекта стенки, является органосохраняющим и малотравматичным методом, применима в случаях сочетания ранения прямой кишки с повреждениями таза, конечностей, при сочетанных ранениях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е.*

Сбор и обработка материалов: *Песикин И.Н., Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Харитонов Л.С., Мытников А.Д., Кельзин А.И.*

Статистическая обработка: *Мытников А.Д., Кельзин А.И., Козлов Н.С., Кузьминов А.Д.*

Написание текста: *Песикин И.Н., Переходов С.Н., Онницев И.Е., Харитонов Л.С., Кузьминов А.Д.*

Редактирование: *Песикин И.Н., Онницев И.Е.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Igor N. Pesikin, Sergey N. Perekhodov, Igor E. Onnitsev*

Collection and processing of the material: *Igor N. Pesikin, Eduard N. Artemkin, Aleksey A. Sokolov, Ludmila S. Kharitonova, Aleksey D. Mytnikov, Aleksey I. Kelzin*

Statistical processing: *Aleksey D. Mytnikov, Aleksey I. Kelzin, Nikolay S. Kozlov, Aleksey D. Kuzminov*

Writing of the text: *Igor N. Pesikin, Sergey N. Perekhodov, Igor E. Onnitsev, Ludmila S. Kharitonova, Aleksey D. Kuzminov*

Editing: *Igor N. Pesikin, Igor E. Onnitsev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Песикин Игорь Николаевич — к.м.н., начальник отделения неотложной хирургии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; ORCID 0009-0008-4687-9504

Переходов Сергей Николаевич — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7166-0290

Онницев Игорь Евгеньевич — д.м.н., главный хирург; ORCID 0000-0002-3858-2371

Артемкин Эдуард Николаевич — к.м.н., заведующий эндоскопического отделения; ORCID 0000-0002-4843-2000

Соколов Алексей Анатольевич — д.м.н., профессор, врач-эндоскопист; ORCID 0000-0003-4139-9954

Харитонов Людмила Сергеевна — заведующий эндоскопическим кабинетом; ORCID 0000-0003-0705-0812

Мытников Алексей Дмитриевич — старший ординатор отделения неотложной хирургии; ORCID 0009-0008-7266-6625

Козлов Николай Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры госпитальной и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ORCID 0000-0002-0873-1380

Кельзин Алексей Иванович — ординатор отделения неотложной хирургии; ORCID 0000-0001-8645-2099

Кузьминов Алексей Дмитриевич — аспирант кафедры госпитальной и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ORCID 0009-0000-9040-4022

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Igor N. Pesikin — 0009-0008-4687-9504

Sergey N. Perekhodov — 0000-0001-7166-0290

Igor E. Onnitsev — 0000-0002-3858-2371

Eduard N. Artemkin — 0000-0002-4843-2000

Aleksey A. Sokolov — 0000-0003-4139-9954

Ludmila S. Kharitonova — 0000-0003-0705-0812

Aleksey D. Mytnikov — 0009-0008-7266-6625

Nikolay S. Kozlov — 0000-0002-0873-1380

Aleksey I. Kelzin — 0000-0001-8645-2099

Aleksey D. Kuzminov — 0009-0000-9040-4022

ЛИТЕРАТУРА

- Emigh B, Inaba K, Schellenberg M. Contemporary diagnosis and management of traumatic rectal injuries». *Surgery in practice and science*. 2021; v.8, Article 100024
- Шугаев А.И., Ерестов А.М., Дворонкин Д.В. Травма прямой кишки в мирное время (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013; Сер. 11. Вып. 1, pp. 127–133
- Carlos V.R. Brown, MD, Pedro G. Contemporary management of traumatic rectal injuries at Level I trauma centers: The results of an

- American Association for the Surgery of Trauma multi-institutional study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2018;84(2):225–233.
- Osterberg EC, Veith J, Carlos VR. Contaminant bladder and rectal injuries: results from the American Association for the surgery of trauma (AAST) multi-center rectal injury study group. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;88(2):286–291.
- Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; II, 832 с.
- Lunevicius R, Schulte K-M. Analytical review of 664 cases of pen-

etrating buttock trauma. *World Journal of Emergency surgery*. 2011;6(33):2–11.

7. Brogden TG, Garner JP. Anorectal injury in pelvic blast. *Journal of the royal army medical corps*. 2013;159 Suppl 1:26–31

8. Крюков Е.В., Соколов А.А., Артемкин Э.Н., и соавт. Усовершенствованная методика эндоскопической локальной вакуумной терапии при несостоятельности пищеводно-желудочно-кишечных анастомозов. *Хирург*. 2018;(11–12):41–50.

9. Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2023; pp. 974–975.

10. Жианну К., Балдан М., Молде А. Военно-полевая хирургия. *МККК*. 2013; II:519–521.

11. Гуманенко Е.К., Самохина И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2011; 672 с.

REFERENCES

1. Emigh B, Inaba K, Schellenberg M. Contemporary diagnosis and management of traumatic rectal injuries». *Surgery in practice and science*. 2021; v.8, Article 100024

2. Shugaev A.I., Berestov A.M., Dvoryankin D.V. Injury of the rectum in peacetime (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2013; Ser. 11. Issue 1, pp. 127–133. (in Russ.).

3. Carlos V.R. Brown, MD, Pedro G. Contemporary management of traumatic rectal injuries at Level I trauma centers: The results of an American Association for the Surgery of Trauma multi-institutional study. *Journal of Trauma and Acute Care Surger*. 2018;84(2):225–233.

4. Osterberg EC, Veith J, Carlos VR. Contaminant bladder and rectal injuries: results from the American Association for the surgery of trauma (AAST) multi-center rectal injury study group. *Journal of Trauma and Acute Care Surger*. 2019;88(2):286–291.

5. Saveliev V.S., Kiriienko A.I. Clinical surgery: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; II, 832 p. (in Russ.).

6. Lunevicius R, Schulte K-M. Analytical review of 664 cases of penetrating buttock trauma. *World Journal of Emergency surgery*. 2011;6(33):2–11.

7. Brogden TG, Garner JP. Anorectal injury in pelvic blast. *Journal of the royal army medical corps*. 2013;159 Suppl 1:26–31

8. Kryukov E.V., Sokolov A.A., Artemkin E.N., et al. An improved technique of endoscopic local vacuum therapy in case of failure of esophageal-gastrointestinal anastomoses. *Surgeon*. 2018;(11–12):41–50. (in Russ.).

9. Samokhvalov I.M. Military field surgery: national guidelines. GEOTAR Media. 2023; pp. 974–975. (in Russ.).

10. Gianu K., Baldan M., Molde A. Military field surgery. *The ICRC*. 2013; II:519–521. (in Russ.).

11. Gumanenko E.K., Samokhina I.M. Military field surgery of local wars and armed conflicts: a guide. GEOTAR Media. 2011; 672 p. (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-50-58>



Интракорпоральный изоперистальтический линейный колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз: концепция создания и первые результаты

Сажин А.В.^{1,2}, Ермаков И.В.^{1,2}, Ивахов Г.Б.^{1,2}, Лебедев И.С.^{1,2}, Далгатов К.Д.^{1,2}, Полторацкий М.В.¹, Шихин И.С.², Тимошенко Н.А.¹

¹ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

²ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗ города Москвы» (ул. Сосенский стан, д. 8, г. Москва, 108814, Россия)

РЕЗЮМЕ *ВВЕДЕНИЕ:* аппаратный циркулярный анастомоз долгие годы остается вариантом выбора при лапароскопической передней резекции прямой кишки, хотя частота несостоятельности и стриктур составляют 11,2% и 13,0%, соответственно. Техника формирования данного анастомоза сопряжена с техническими особенностями фиксации упорного устройства циркулярного шивающего аппарата, что в большинстве случаев требует экстракорпорального этапа операции. Последний увеличивает продолжительность операции и уменьшает преимущества лапароскопического доступа, в том числе делает нецелесообразным удаление препарата через естественные отверстия (Natural Orifice Specimen Extraction, NOSE).

ЦЕЛЬ: описать опыт применения нового интракорпорального линейного колоректального анастомоза по методике «overlap» при лапароскопической передней резекции прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в статье представлены результаты применения нового линейного «overlap» анастомоза у пациентов, перенесших лапароскопическую переднюю резекцию прямой кишки в период с октября 2023 г. по февраль 2024 г. Результаты оценивались по продолжительности операции, частоте и тяжести послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo, частоте конверсий, длительности госпитализации, оценке качества жизни (опросник SF-36) через 30 дней после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ: интракорпоральный линейный «overlap» анастомоз сформирован у 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин), средний возраст которых составил $62,0 \pm 9,03$ лет, а среднее значение ИМТ составило $27,5 \pm 7,2$ кг/м². Интраоперационных осложнений не отмечено. У 1 пациента имела место серома послеоперационной раны (Clavien-I). Первое отхождение кала наблюдалось на 1 (0–3) сутки. Среднее послеоперационное пребывание в стационаре составило $5,7 \pm 1,89$ койко-дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: первые результаты демонстрируют простоту и безопасность интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap». Требуется проведение дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, интракорпоральный анастомоз, линейный колоректальный «overlap» анастомоз, лапароскопическая передняя резекция

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сажин А.В., Ермаков И.В., Ивахов Г.Б., Лебедев И.С., Далгатов К.Д., Полторацкий М.В., Шихин И.С., Тимошенко Н.А. Интракорпоральный изоперистальтический линейный колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз: концепция создания и первые результаты. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 50–58. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-50-58>

Intracorporal isoperistaltic linear colorectal “side-to-side” (overlap) anastomosis: invention concept and primary results

Alexander V. Sazhin^{1,2}, Igor V. Ermakov^{1,2}, Georgy B. Ivakhov^{1,2}, Igor S. Lebedev^{1,2}, Kamil D. Dalgatov^{1,2}, Mikhail V. Poltoratsky¹, Ivan S. Shikhin², Nikita A. Timoshenko¹

¹Pirogov Russian national research medical university (Ostrovitianova st., 1, Moscow, 117513, Russia)

²State Budgetary Institution of healthcare of the city of Moscow «Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Department of Healthcare of the City of Moscow» (Moscow, 108814, Russia)

ABSTRACT *AIM:* to present the primary experience of performing intracorporal linear colorectal anastomosis using the “overlap” technique in laparoscopic anterior rectal resection.

MATERIALS AND METHODS: the study presents the outcomes of intracorporeal linear “overlap” anastomosis in patients who underwent laparoscopic anterior rectal resection between October 2023 and February 2024. The results were evaluated based on various parameters including operation time, the postoperative morbidity rate (by Clavien-Dindo scale), conversion rates, hospital stay, quality of life by SF-36 questionnaire 30 days after surgery.

RESULTS: the linear “overlap” anastomosis was done in 10 patients (5 females), aged 62.0 ± 9.03 years and BMI of 27.5 ± 7.2 kg/m². No intraoperative complications occurred. One patient developed a seroma at the incision site (Clavien-Dindo I). The first bowel movement was at 1 (0–3) days after surgery. The post-op hospital stay was 5.7 ± 1.9 days.

CONCLUSION: primary results demonstrate the simplicity and safety of intracorporeal linear “overlap” anastomosis technique. The further advanced study is justified.

KEYWORDS: colorectal cancer, intracorporeal anastomosis, linear colorectal “overlap” anastomosis, laparoscopic anterior resection

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Sazhin A.V., Ermakov I.V., Ivakhov G.B., Lebedev I.S., Dalgatov K.D., Poltoratsky M.V., Shikhin I.S., Timoshenko N.A. Intracorporeal isoperistaltic linear colorectal “side-to-side” (overlap) anastomosis: invention concept and primary results. *Koloproktologia*. 2024;23(3):50–58. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-50-58>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Ермаков И.В., ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия; e-mail: iermakov0588@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ermakov I.V., Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianova Str. 1, Moscow, 117513, Russia; e-mail: iermakov0588@gmail.com

Дата поступления — 09.04.2024

Received — 09.04.2024

После доработки — 26.06.2024

Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире сохраняется тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком (КРР) [1]. Хирургическое лечение является основным методом радикального лечения КРР [2]. Лапароскопический доступ рассматривается как альтернатива открытой операции, имеющий преимущества в виде уменьшения операционной травмы, быстрого восстановления функций желудочно-кишечного тракта, ранней активизации и ранней выписки пациента из стационара со схожими онкологическими результатами [3–5]. Двустеплерная методика (double-stapling technique, DST) является наиболее распространенной при формировании аппаратного циркулярного колоректального анастомоза. Частота несостоятельности и развития стриктуры анастомоза после передней резекции прямой кишки с применением методики DST составляет, по данным литературы, 11,2% и 13%, соответственно [6,7]. Основными причинами развития данных осложнений считаются неадекватное кровоснабжение и натяжение зоны анастомоза [8,9]. Способ формирования анастомоза также влияет на его прочность и сегодня рассматривается как один из факторов риска несостоятельности [7,10–11]. При формировании циркулярного аппаратного анастомоза в половине случаев несостоятельность анастомоза развивалась по линии циркулярного шва в зоне перекрытия скоб циркулярного и линейного степлеров [10], а также в месте формирования так

называемых «собачьих ушей» — «dog-ears» [7]. В основном исследования направлены на поиск новых способов профилактики несостоятельности и дополнительных методов укрепления зоны циркулярного аппаратного шва, позволяющих избежать несостоятельности анастомоза при передней резекции прямой кишки [7,12,13]. На этом фоне поиск новых и альтернативных аппаратному циркулярному анастомозу методов формирования колоректального анастомоза сохраняет свою актуальность. Так, например, техника формирования интракорпорального анастомоза с помощью линейных сшивающих аппаратов (delta-shaped anastomosis) была предложена в 2002 году [14]. Позже, в 2010 году, Inaba K. предложил «overlap» метод формирования эзофагоэнтероанастомоза [15]. Объединив эти два варианта интракорпорального анастомоза, Zhou H.T. в 2017 г. выполнил полностью лапароскопическую резекцию толстой кишки [16].

В проанализированной отечественной и мировой литературе отсутствуют данные о применении линейного «overlap» анастомоза при передних резекциях прямой кишки.

ЦЕЛЬ

Цель данной работы описать опыт применения нового интракорпорального линейного колоректального «overlap» анастомоза при лапароскопической передней резекции прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой анализ серии операций, выполненных в период с октября 2023 г. по февраль 2024 г. в ММКЦ «Коммунарка», являющимся базой кафедры факультетской хирургии №1 РНИМУ им Н.И. Пирогова. Исследование не противоречит действующим рекомендациям по лечению КРР [2]. Критериями включения в исследование являлись возраст 18–80 лет, подписанное информированное добровольное согласие, ASA I-II, ECOG 0-1, клиническая стадия сT1-T4, гистологически подтвержденная аденокарцинома дистальной трети сигмовидной кишки, ректосигмоидного отдела ободочной кишки или верхнеампулярного отдела прямой кишки. Пациенты, которым в итоге анастомоз был сформирован с помощью циркулярного сшивающего аппарата, в рамках исследования не рассматривались. Безопасность предложенного нового метода формирования анастомоза оценивалась по частоте и тяжести осложнений в послеоперационном периоде (до 30 дней после операции) с использованием классификации Clavien–Dindo [17] и длительности госпитализации. Сложность формирования анастомоза оценивалась по частоте технических конверсий, продолжительности операции и объему интраоперационной кровопотери. Оценка функциональных результатов проводилась путем анкетирования пациентов через 30 дней после операции с использованием опросника SF-36.

Статистическая обработка выполнена с использованием коммерческого пакета программного обеспечения JatoV1 версии 2.3.28 для MacOS. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений для количественных нормально распределенных переменных ($M \pm SD$); в виде медианы, максимального и минимального значений — Me (Min–Max) при распределении, отличном от нормального, а также в виде абсолютных значений для категориальных данных. Анализ на нормальное распределение проведен с помощью теста Шапиро–Уилка.

Техника операции. За 30 минут до операции проводится антибиотикопрофилактика. Пациент находится на операционном столе в литотомическом положении. Используется стандартная для лапароскопической передней резекции прямой кишки расстановка троакаров: 10 мм порт в надпупочной области для 30^o оптики, 12 мм порт в правой подвздошной области для диссекции, клипирования и заведения сшивающего аппарата, два порта 5 мм в правом верхнем и левом нижнем квадрантах живота, дополнительный 5 мм порт в левой подвздошной области для тракции и манипуляций в тазу. Операционный

стол в положении Тренделенбурга с наклоном направо, тонкую кишку и большой сальник отводят краниально. После визуализации всех анатомических ориентиров выполняется тракция сигмовидной кишки за брыжейку в направлении передней брюшной стенки. Медиа-латеральным доступом выделяется нижняя брыжеечная артерия (НБА) и вена (НБВ). Далее выполняется лимфаденэктомия из области основания НБА с высокой перевязкой НБА и НБВ. Придерживаясь принципов CME (complete mesocolic excision) и под визуальным контролем фасции Толдта и левого мочеточника с сохранением гипогастральных нервов и тазового парасимпатического сплетения, выполняется мобилизация нисходящей, сигмовидной кишки, а затем и верхнеампулярного отдела прямой кишки. Мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки выполняется в случае риска натяжения предполагаемого анастомоза. Предварительно выделяется лимфоваскулярная ножка, проксимальная и дистальная границы резекции. Дистальная граница резекции, согласно клиническим рекомендациям, составляет не менее 10,0 см для рака сигмовидной кишки и не менее 5 см — при локализации рака в ректосигмоидном отделе или в верхнеампулярном отделе прямой кишки [2]. Проксимальная граница резекции намечается с учетом линии демаркации после пересечения краевой артерии и составляет не менее 10,0 см (Рис. 1). После предварительного выделения стенки кишки из клетчатки по границам резекции, кишка пересекается линейным сшивающе-режущим аппаратом (длина кассеты 60 мм с высотой скрепки 3,5 мм) (Рис. 2А). Препарат (кишка с опухолью на лимфоваскулярной ножке) помещается в контейнер. Культи прямой кишки санируется раствором повидон-йода через анус. С помощью ультразвукового скальпеля задняя полуокружность культи прямой кишки освобождается от мезоректальной клетчатки с целью создания площадки для упорной бранши линейного сшивающего аппарата при формировании межкишечного анастомоза. Далее с помощью ультразвукового скальпеля на 5 см проксимальнее линии степлерного шва на противобрыжеечном крае низводимой кишки выполняется колотомия для введения рабочей бранши сшивающего аппарата (Рис. 2В). В центре линии степлерного шва дистальной культи перпендикулярно последней вскрывается просвет прямой кишки (Рис. 2С) и через сформированные отверстия заводятся бранши эндоскопического линейного степлера (длина кассеты 45 мм с высотой закрытия скрепки 3,5 мм) так, чтобы линия степлерного шва располагалась по задней стенке прямой кишки, упорной браншей аппарата вверх (Рис. 3А–С, Рис. 4В). После чего формируется интракорпоральный линейный



Рисунок 1. Схематичное изображение границ резекции
Figure 1. Schematic depiction of resection margins

изоперистальтический колоректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз (Рис. 4А). Технологическое отверстие ушивается в поперечном направлении однорядным непрерывным швом монофиламентной длительно рассасывающейся нитью 3-0 или 4-0 (Рис. 4С). Дополнительное укрепление вторым рядом швов допускается. Обязательно выполняется оценка герметичности сформированного анастомоза с помощью теста с красителем (р-р повидон-йода) или воздухом (bubble-test), выполненного через анус. Препарат удаляется через поперечную миналапаротомию по Пфанненштилю или через поперечный трансректальный доступ. У женщин извлечение препарата возможно через кольпотомию, выполненную

с помощью ультразвукового скальпеля с последующим трансвагинальным доступом с обязательным использованием раневого протектора. Дефект задней стенки влагалища восстанавливается однорядным непрерывным швом нитью викрил 2-0. Операция заканчивается дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационных ран.

Видеозапись формирования анастомоза можно просмотреть по ссылке <https://www.youtube.com/watch?v=mUhAgM7cCzE> [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с октября 2023 г. по февраль 2024 г. на базе кафедры факультетской хирургии № 1 в отделении абдоминальной онкологии в ММЦ «Коммунарка» разработан новый вариант формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap» у 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин). Основные параметры пациентов представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $62 \pm 9,03$ лет, индекс массы тела составил $27,5 \pm 7,2$ кг/м². Двое пациентов оперированы после проведения курсов неоадьювантной химиотерапии — сТ4. Во всех случаях анастомоз был сформирован ниже промонториума на уровне с тазовой брюшиной. Герметичность анастомоза оценивалась посредством проведения пробы с повидон-йодом у 4 пациентов, воздушной пробы у 5 пациентов и интраоперационной эндоскопии у 1 пациента. Во всех случаях проба на герметичность оказалась отрицательной. У 8 пациентов препарат удален

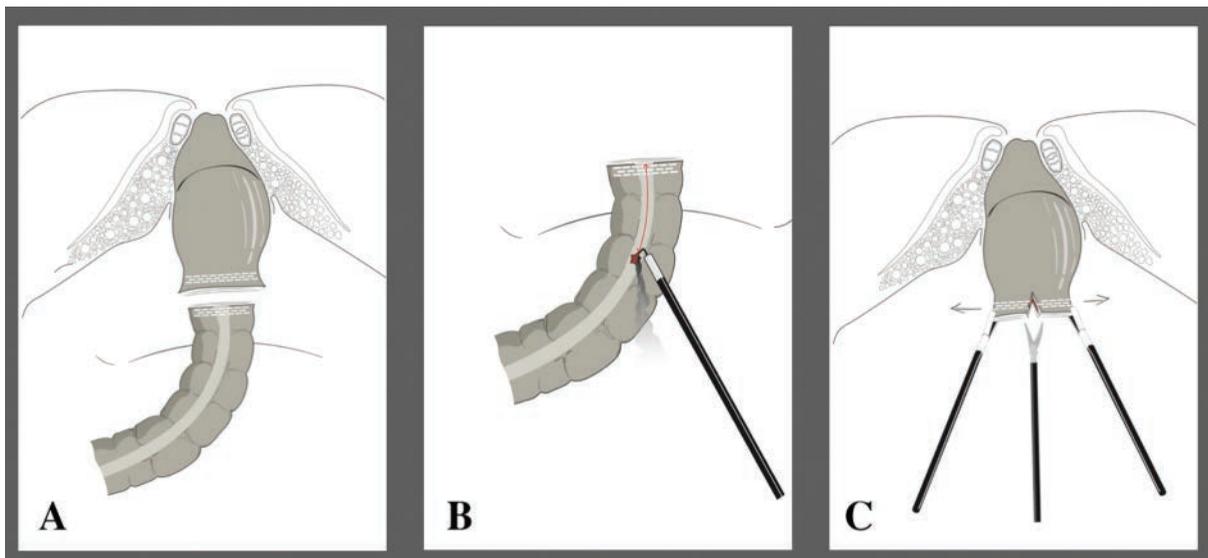


Рисунок 2. Схематичное изображение формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap», часть 1.

Figure 2. Scheme of creation intracorporeal linear anastomosis using the “overlap” technique, part 1.

через минилапаротомный доступ по Пфанненштилю, у 1 пациента через трансректальный доступ и у 1 пациентки через кольпотомию с трансвагинальным извлечением препарата. Интраоперационных осложнений, а также случаев конверсии во время формирования анастомоза не наблюдалось. Средняя продолжительность операции составила $272 \pm 73,15$ минут. Объем кровопотери, в среднем, составил 15 мл (10–220 мл). Медиана количества удаленных лимфатических узлов составила 12 (12–40). Первый стул наблюдался на 1 (0–3) сутки. Средняя длительность госпитализации после операции составила $5,7 \pm 1,89$ койко-дней. Период наблюдения

за пациентами составил 30 дней. У 1 пациента имела место серома послеоперационной раны (Clavien-I), других послеоперационных осложнений и 30-дневной реадмиссии в анализируемой группе пациентов не отмечено. Признаков прогрессирования заболевания не выявлено. По данным контрольной эндоскопии через 30 дней после операции в анализируемой группе пациентов эндоскоп диаметром 12 мм свободно проходит через зону анастомоза (Рис. 5). Анкетирование пациентов с использованием опросника SF-36 через 30 дней показало, что 9 из 10 пациентов оценивает свой уровень качества жизни, как высокий.

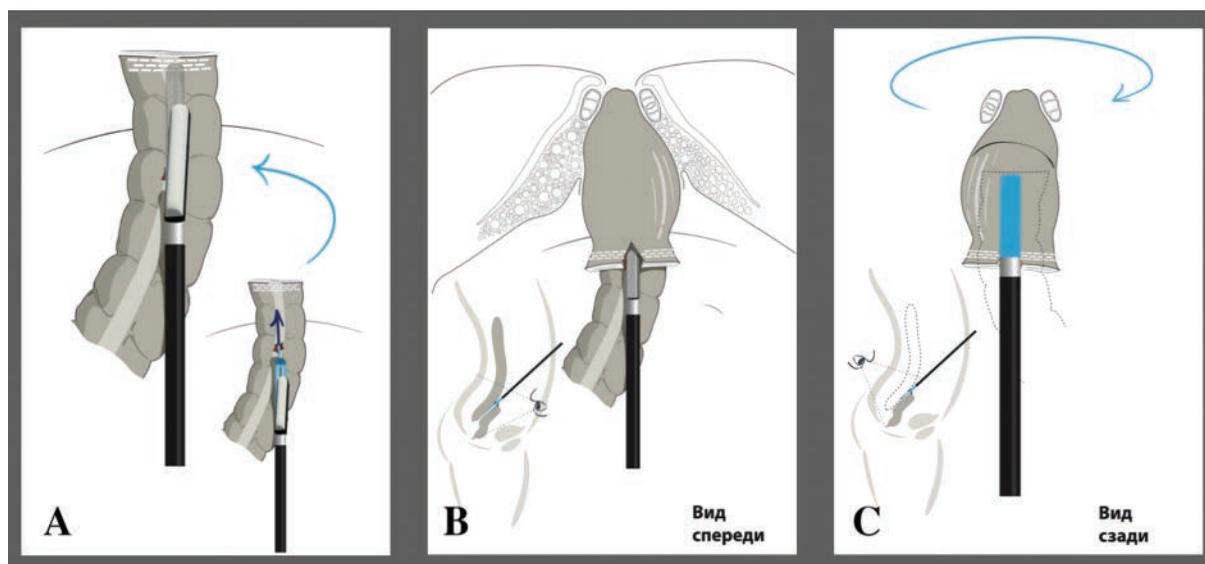


Рисунок 3. Схематичное изображение формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap», часть 2.

Figure 3. Scheme of creation intracorporeal linear anastomosis using the “overlap” technique, part 2.

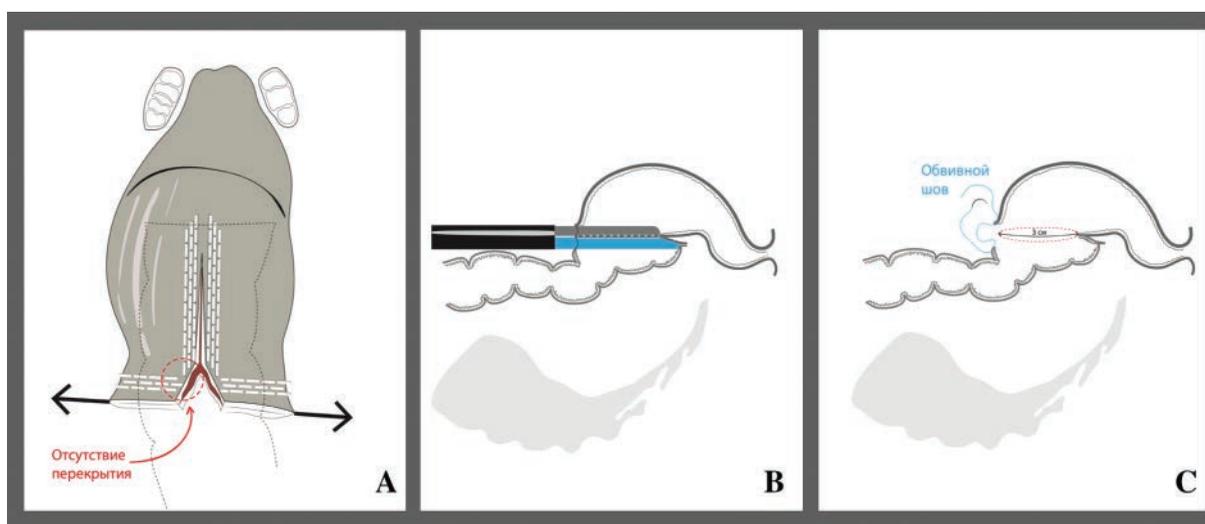


Рисунок 4. Схематичное изображение формирования интракорпорального линейного анастомоза по методике «overlap», часть 3

Figure 4. Scheme of creation intracorporeal linear anastomosis using the “overlap” technique, part 3

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

№	Пол	Возраст	ИМТ	ASA	Время операции	Кровопотеря	Стадия TNM	Стадия pT	Койко-день*
1	муж	59	20,2	II	295	10	IIA	3	7
2	муж	47	27,7	II	335	50	I	1	4
3	муж	72	22,7	II	405	220	IIIb	3	4
4	муж	46	27,4	II	235	10	IIIb	3	4
5	жен	69	32,7	II	175	10	IIA	3	9
6	жен	67	21,4	II	215	50	IIA	3	7
7	жен	64	25,3	II	250	10	IIIC	4b	6
8	жен	61	35,7	II	245	10	I	2	6
9	муж	69	41,7	II	355	200	I	2	3
10	жен	66	20,2	II	210	20	IIIb	4a	7

Примечание: * — учитывалось количество дней пребывания пациента после операции

ОБСУЖДЕНИЕ

Лапароскопическая передняя резекция прямой кишки сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 26,1% [19]. Применяемая у пациентов при передней резекции прямой кишки техника формирования циркулярного колоректального анастомоза double-stapling technique является наиболее распространенной в мировой практике [7]. Однако данная техника имеет свои недостатки. Во-первых, такой вариант формирования анастомоза в большинстве случаев требует наличие экстракорпорального этапа операции, во время которого происходит выведение участка кишки с опухолью в минилапаротомную рану для резекции участка кишки, а также погружения и фиксации упорной части циркулярного аппарата в просвете низводимой кишки. Вариант формирования циркулярного колоректального анастомоза исключительно интракорпорально при лапароскопической передней резекции прямой кишки сопряжен с техническими

особенностями фиксации упорной части циркулярного сшивающего аппарата непосредственно в брюшной полости. В литературе предложены различные авторские методики заведения в брюшную полость и в просвет кишки упорного устройства и варианты его фиксации [20,21]. Последние сложны, требуют необходимого опыта, расходного материала, и поэтому хирурги отдают предпочтение ставшему уже традиционным экстракорпоральному варианту заведения и фиксации упорного устройства. Такой подход уменьшает преимущества лапароскопического доступа, а сам процесс формирования циркулярного анастомоза требует ассистенции оператором циркулярного сшивающего аппарата и создает неэргономичную ситуацию в случае необходимости укрепления аппаратного шва. Применение интракорпорального линейного колоректального «overlap» анастомоза несет в себе все преимущества интракорпорального анастомоза и позволяет выполнить переднюю резекцию прямой кишки полностью лапароскопическим доступом. В нашей серии из 10 случаев

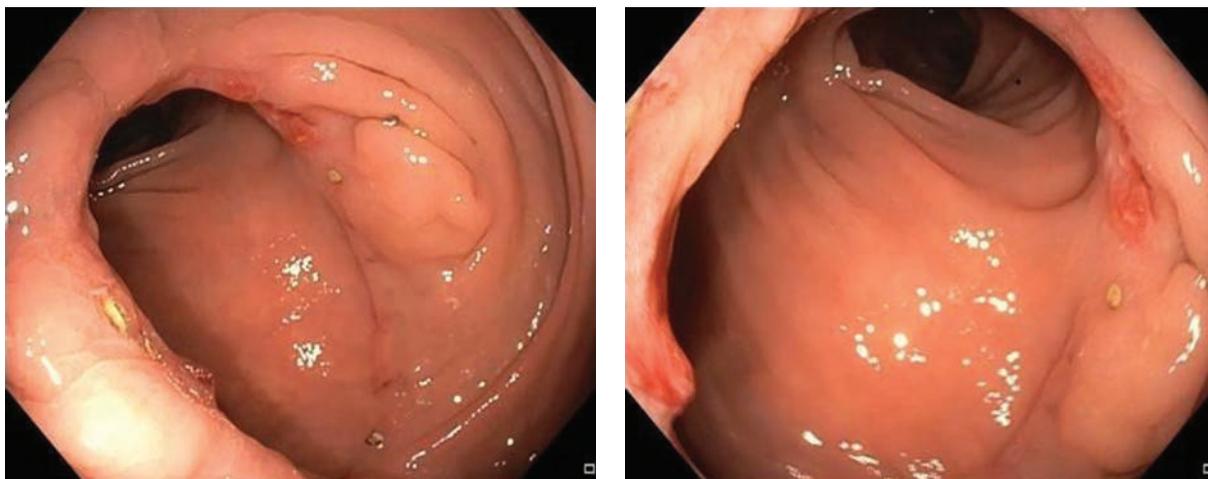


Рисунок 5. Эндоскопическая картина анастомоза при колоноскопии через 30 дней после операции

Figure 5. Endoscopic image of anastomosis during colonoscopy 30 days after surgery

не было отмечено ни одного интраоперационного осложнения и технической конверсии лапароскопического доступа, что, по нашему мнению, позволяет считать данный метод формирования анастомоза технически не сложным (простым). У 1 пациентки интракорпоральное формирование анастомоза позволило удалить препарат через кольпотомию, выполненную с помощью ультразвукового скальпеля с последующим трансвагинальным извлечением препарата.

Частота несостоятельности циркулярного аппаратного анастомоза, по данным Yang Y., составляет 11,2% и не имеет тенденции к снижению на протяжении последних лет [7]. В половине случаев несостоятельность анастомоза развивалась по линии циркулярного шва в зоне перекрытия скоб циркулярного и линейного степлеров, а также на месте формирования так называемых «собачьих ушей» — «dog-ears» [7,10]. В то время, когда большинство исследований направлены на поиск дополнительных методов укрепления циркулярного аппаратного шва, позволяющих избежать несостоятельности анастомоза при передней резекции прямой кишки [7,10,11], мы предлагаем подойти к проблеме со стороны самого способа формирования анастомоза. Техника формирования интракорпорального анастомоза с помощью линейных сшивающих аппаратов на левой половине ободочной кишки ниже уровня промонториума в литературе мало изучена.

Интракорпоральный анастомоз с применением линейных степлеров наиболее часто формируется при лапароскопической правосторонней гемиколэктомии. По данным литературы, частота несостоятельности интракорпорального анастомоза при правосторонней гемиколэктомии составляет 1,4% [22]. Частота несостоятельности интракорпорального анастомоза при левосторонней гемиколэктомии немного выше и составляет 2,17% [23]. Снижение частоты несостоятельности объясняется тем, что интракорпоральный анастомоз требует меньшей мобилизации кишки из-за отсутствия экстракорпорального этапа операции. Кроме того, отсутствие экстракорпорального этапа снижает риск травмы брыжейки при ее тракции и, соответственно, снижает риск кровотечения и ишемии стенки. Пересечение кишки выполняется под визуальным контролем с учетом линии демаркации [22,23]. По сравнению с циркулярным аппаратным анастомозом, предложенный «overlap» анастомоз исключает появление зоны перекрытия скоб линейного и циркулярного степлеров, формируется с использованием линейного 3-х рядного степлера, что, по нашему мнению, влияет на прочность данного анастомоза и, возможно, на частоту развития несостоятельности. Интраоперационное рутинное выполнение теста на герметичность анастомоза

среди анализируемой группы пациентов положительных тестов не выявило.

В-третьих, частота развития стриктур колоректального анастомоза после применения методики DST составляет, по данным литературы, 13% [6]. Применение интракорпорального линейного аппаратного «overlap» анастомоза можно рассматривать как альтернативу циркулярному аппаратному анастомозу. При измерении диаметра плоскости изоперистальтического анастомоза, сформированного с помощью линейного сшивающего аппарата, сначала в эксперименте, а затем у пациента при КРР было получено увеличение площади анастомоза практически в 3 раза по сравнению с применением циркулярного аппарата ($p < 0,001$) [24]. На основании этих данных можно рассчитывать на подобную ситуацию и при низком «overlap» анастомозе.

Наблюдение за пациентами в течение 30 дней после операции по данным проведенных эндоскопических исследований стриктур в области анастомоза не выявило.

При оценке функциональных результатов путем анкетирования пациентов с использованием опросника SF-36 через 30 дней после операции 9 из 10 пациентов оценивает свой уровень качества жизни, как высокий.

Таким образом, наша серия клинических случаев показывает, что интракорпоральный линейный «overlap» анастомоз сопровождается низкой частотой послеоперационных осложнений при отсутствии несостоятельности. Функциональные результаты показывают отсутствие у пациентов ограничений, а уровень качества жизни оценивается, как высокий. Данный анастомоз требует выполнения экстракорпорального этапа операции только с целью экстракции препарата и может быть использован в сочетании с технологией NOSE (Natural Orifice Specimen Extraction). Применяя данный вариант формирования колоректального анастомоза, мы выполнили 10 лапароскопических передних резекций прямой кишки. При проведении нами литературного поиска в отечественной и иностранной литературе на сегодняшний день это единственная серия случаев использования линейного сшивающего аппарата при лапароскопической передней резекции прямой кишки. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, включая РКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный новый интракорпоральный линейный колоректальный «overlap» анастомоз можно рассматривать как технически простой и безопасный метод

формирования анастомоза. По нашему мнению, такой анастомоз может обеспечить определённые преимущества перед циркулярным анастомозом в аспекте снижения частоты несостоятельности и стриктур. Требуется проведение дальнейших исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Лебедев И.С., Далгатова К.Д.

Сбор и обработка материала: Ермаков И.В., Шихин И.С., Тимошенко Н.А.

Написание текста: Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Ермаков И.В.

Иллюстрации: Полторацкий М.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Alexander V. Sazhin, Georgy B. Ivakhov, Igor S. Lebedev, Kamil D. Dalgatov

Collection and processing of material: Igor V. Ermakov, Ivan S. Shikhin, Nikita A. Timoshenko

Text writing: Alexander V. Sazhin, Georgy B. Ivakhov, Igor V. Ermakov

Illustrations: Mikhail V. Poltoratsky

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Сажин А.В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор НИИ клинической хирургии, врач-хирург, онколог ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-6188-6093

Ивахов Г.Б. — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий отделом абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, врач-хирург ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0002-9773-4953

Лебедев И.С. — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, заместитель главного врача по хирургической помощи ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-7956-3807

Далгатова К.Д. — к.м.н., ведущий научный сотрудник абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, заведующий отделением онкологии №2 ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-5324-4752

Ермаков И.В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, врач-хирург, онколог ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0000-0001-9103-6073

Полторацкий М.В. — ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ORCID 0000-0002-7050-6926

Шихин И.С. — младший научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии, врач-хирург ММКЦ «Коммунарка»; ORCID 0009-0003-2697-3441

Тимошенко Н.А. — аспирант кафедры факультетской хирургии № 1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ORCID 0009-0001-2598-9965

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Alexander V. Sazhin — 0000-0001-6188-6093

Georgy B. Ivakhov — 0000-0002-9773-4953

Igor S. Lebedev — 0000-0001-7956-3807

Kamil D. Dalgatov — 0000-0001-5324-4752

Igor V. Ermakov — 0000-0001-9103-6073

Mikhail V. Poltoratsky — 0000-0002-7050-6926

Ivan S. Shikhin — 0009-0003-2697-3441

Nikita A. Timoshenko — 0009-0001-2598-9965

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)

2. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):425–482. doi: [10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482) / Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant tumors.* 2023;13(3s2-1):425–482. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482)

3. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010

Nov;97(11):1638–45. doi: [10.1002/bjs.7160](https://doi.org/10.1002/bjs.7160) PMID: 20629110.

4. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, et al. Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study Group. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):915–9. doi: [10.1097/SLA.0b013e3182765ff8](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182765ff8) PMID: 23154392.

5. McCombie AM, Frizelle F, Bagshaw PF, et al. ALCCaS Trial group. The ALCCaS Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Quality of Life Following Laparoscopic Versus Open Colectomy for Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2018 Oct;61(10):1156–1162. doi: [10.1097/DCR.0000000000001165](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001165) PMID: 30192324.

6. Polese L, Vecchiato M, Frigo AC, et al. Risk factors for colorectal anastomotic stenoses and their impact on quality of life: what are the lessons to learn? *Colorectal Dis.* 2012 Mar;14(3):e124–8.

doi: [10.1111/j.1463-1318.2011.02819.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02819.x) PMID: 21910814.

7. Yang Y, Ding F, Xu T, et al. Double-stapled anastomosis without “dog-ears” reduces the anastomotic leakage in laparoscopic anterior resection of rectal cancer: A prospective, randomized, controlled study. *Front Surg*. 2023 Jan 6;9:1003854. doi: [10.3389/fsurg.2022.1003854](https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1003854) PMID: 36684218; PMCID: PMC9852307.
8. Fawcett A, Shembekar M, Church JS, et al. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut*. 1996 May;38(5):714–8. doi: [10.1136/gut.38.5.714](https://doi.org/10.1136/gut.38.5.714) PMID: 8707117; PMCID: PMC1383153.
9. Man J, Hrabec J. Anastomotic Technique-How to Optimize Success and Minimize Leak Rates. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021 Nov 23;34(6):371–378. doi: [10.1055/s-0041-1735267](https://doi.org/10.1055/s-0041-1735267) PMID: 34853557; PMCID: PMC8610634.
10. Ikeda T, Kumashiro R, Oki E, et al. Evaluation of techniques to prevent colorectal anastomotic leakage. *J Surg Res*. 2015 Apr;194(2):450–457. doi: [10.1016/j.jss.2014.11.045](https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.11.045) Epub 2014 Nov 29. PMID: 25544478.
11. Deng K, Zhang J, Jiang X, et al. Factors associated with anastomotic leakage after anterior resection in rectal cancer. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;21:425–30.
12. Choy KT, Yang TWW, Heriot A, et al. Does rectal tube/transanal stent placement after an anterior resection for rectal cancer reduce anastomotic leak? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Jun;36(6):1123–1132. doi: [10.1007/s00384-021-03851-8](https://doi.org/10.1007/s00384-021-03851-8) Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515307.
13. Shen Y, Yang T, Yang J, et al. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to prevent anastomotic leak after low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2020 Nov;90(11):2193–2200. doi: [10.1111/ans.15809](https://doi.org/10.1111/ans.15809) Epub 2020 Mar 11. PMID: 32159273.
14. Kanaya S, Gomi T, Momoi H, et al. Delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic Billroth I gastrectomy: new technique of intra-abdominal gastroduodenostomy. *J Am Coll Surg*. 2002 Aug;195(2):284–7. doi: [10.1016/s1072-7515\(02\)01239-5](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01239-5) PMID: 12168979.
15. Inaba K, Satoh S, Ishida Y, et al. Overlap method: novel intracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2010 Oct;211(6):e25–9.
16. Zhou HT, Wang P, Liang JW, et al. Short-term outcomes of overlapped delta-shaped anastomosis, an innovative intracorporeal anastomosis technique, in totally laparoscopic colectomy for coloncancer. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep;23(36):6726.
17. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187–96. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2) PMID: 19638912.
18. Лапароскопический линейный изоперистальтический коло-ректальный «бок-в-бок» (overlap) анастомоз на YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=mUhgM7cCzE&t=2s> / Colorectal overlap anastomosis video on YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=mUhgM7cCzE&t=2s> (in Russ.).
19. Трищенко С.Ю., Ерыгин Д.В., Невольских А.А., и соавт. Несостоятельность колоректального анастомоза после передней резекции прямой кишки: частота, факторы риска. *Тазовая хирургия и онкология*. 2023;1:27–32. doi: [10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32) / Trishchenkov S.Yu., Erygin D.V., Nevolskikh A.A., et al. Failure of colorectal anastomosis after anterior rectal resection: frequency, risk factors. *Pelvic surgery and oncology*. 2023;1:27–32. (in Russ.). doi: [10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32)
20. Höglund OV, Maxon O, Grönberg A. A self-locking loop as an alternative to purse-string suture in colon anastomosis: a feasibility study. *BMC Res Notes*. 2017 Feb 8;10(1):89. doi: [10.1186/s13104-017-2412-4](https://doi.org/10.1186/s13104-017-2412-4) PMID: 28179015; PMCID: PMC5299739.
21. Liang H, Zhu Z, Zhang C, et al. A safe and feasible technique: laparoscopic manual binding technique for intracorporeal anastomosis in totally laparoscopic anterior resection of high-mid rectal cancer. *Surg Endosc*. 2021 Apr;35(4):1927–1930. doi: [10.1007/s00464-021-08294-4](https://doi.org/10.1007/s00464-021-08294-4) Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492507.
22. Allaix ME, Degiuli M, Bonino MA, et al. Intracorporeal or Extracorporeal Ileocolic Anastomosis After Laparoscopic Right Colectomy: A Double-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019 Nov;270(5):762–767. doi: [10.1097/SLA.0000000000003519](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003519) PMID: 31592811.
23. Milone M, Angelini P, Berardi G, et al. Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis after laparoscopic left colectomy for splenic flexure cancer: results from a multi-institutional audit on 181 consecutive patients. *Surg Endosc*. 2018 Aug;32(8):3467–3473. doi: [10.1007/s00464-018-6065-8](https://doi.org/10.1007/s00464-018-6065-8) Epub 2018 Jan 17. PMID: 29344788.
24. Takeyama H, Sawai H, Sato M, et al. A new technique for intestinal isoperistaltic anastomosis utilizing a linear stapler for enlargement after anastomosis performed with a circular stapler. *Surg Endosc*. 2007 Oct;21(10):1891–4. doi: [10.1007/s00464-007-9336-3](https://doi.org/10.1007/s00464-007-9336-3) Epub 2007 Apr 13. PMID: 17436044.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-59-68>



Результаты хирургического лечения ректовагинальных свищей эвагинационным методом

Серебряный А.Б.¹, Титов А.Ю.¹, Костарев И.В.^{1,2}, Аносов И.С.¹, Киселев Д.О.¹, Иванова А.С.¹, Игнатенко М.А.¹, Хрюкин Р.Ю.¹, Мудров А.А.^{1,2}

¹ФГБУ НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих Минздрава России (ул. Саяма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить непосредственные и отдаленные результаты применения эвагинационного метода лечения ректовагинальных свищей (РВС) у пациенток с сопутствующей недостаточностью анального сфинктера, обусловленной дефектом мышц по передней полуокружности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование было включено 45 пациенток, которым выполнена ликвидация ректовагинального свища эвагинационным методом. Превалирующей этиологией формирования РВС в данной группе являлись роды 19/45 (42,2%). Медиана наблюдения составила 6 (4; 8,5) месяцев. На 30 сутки после операции оценивали результат лечения посредством клинического исследования. Отдаленные результаты лечения были изучены у всех пациенток через 3–12 месяцев путем клинико-инструментального обследования, включая трансректальное ультразвуковое исследование и сфинктерометрию.

РЕЗУЛЬТАТЫ: рецидив РВС выявлен у 9/45 (20%) женщин. При контрольном обследовании отмечены статистически значимые улучшения показателей функции держания: среднее давление покоя ($p = 0,004$), максимальное давление сокращения ($p < 0,0001$), оценка по шкале инконтиненции Векснера ($p < 0,0001$). Анализ связи между риском развития рецидива заболевания и различными параметрами показал, что при диаметре свищевого отверстия меньше 16 мм возрастает вероятность возврата заболевания ($p = 0,0003$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: эвагинационный метод является эффективным способом ликвидации протяженных дефектов ректовагинальной перегородки и коррекции сопутствующей недостаточности анального сфинктера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ректовагинальный свищ, эвагинация, эвагинационный метод, дефект ректовагинальной перегородки, недостаточность анального сфинктера

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Серебряный А.Б., Титов А.Ю., Костарев И.В., Аносов И.С., Киселев Д.О., Иванова А.С., Игнатенко М.А., Хрюкин Р.Ю., Мудров А.А. Результаты хирургического лечения ректовагинальных свищей эвагинационным методом. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 59–68. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-59-68>

Evagination method for rectovaginal fistulas

Alena B. Serebriy¹, Aleksandr Yu. Titov¹, Ivan V. Kostarev^{1,2}, Ivan S. Anosov¹, Dmitry O. Kiselev¹, Anastasiya S. Ivanova¹, Mariya A. Ignatenko¹, Roman Yu. Khryukin¹, Andrei A. Mudrov^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to assess early and late results of the evagination method for the treatment of rectovaginal fistulas (RVF) in patients with anal incontinence due to muscle defect in the anterior semicircle.

PATIENTS AND METHODS: the study included 45 patients. The prevailing etiology of RVF was delivery lesion in 19/45 (42.2%). The median follow-up was 6 (4; 8.5) months. On day 30 after surgery, the outcome was assessed clinically. Late outcomes were assessed in all patients 3–12 months including clinical control, transanal ultrasound and sphincterometry.

RESULTS: recurrence occurred in 9/45 (20%) patients. The significant improvement of continence was revealed: in mean pressure in rest ($p = 0.004$), in maximum contraction pressure ($p < 0.0001$), in Wexner incontinence score ($p < 0.0001$). With a fistula opening less than 16 mm, the recurrence risk increases ($p = 0.0003$).

CONCLUSIONS: the evagination method is effective option in extent septal defects and correcting additional anal sphincter insufficiency.

KEYWORDS: rectovaginal fistula, evagination, evagination method, defect of rectovaginal septum, anal sphincter insufficiency

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Serebriy A.B., Titov A.Yu., Kostarev I.V., Anosov I.S., Kiselev D.O., Ivanova A.S., Ignatenko M.A., Khryukin R.Yu., Mudrov A.A. Evagination method for rectovaginal fistulas. *Koloproktologia*. 2024;23(3):59–68. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-59-68>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Серебряй Алёна Борисовна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: serebriy1@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Serebriy Alena Borisovna, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: serebriy1@mail.ru

Дата поступления — 06.05.2024

Received — 06.05.2024

После доработки — 26.06.2024

Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Возможная этиология ректовагинальных свищей (РВС) крайне разнообразна (гнойно-воспалительные заболевания промежности, перианальные проявления болезни Крона, врожденные свищи, ятрогенная травма, следствие перенесенной лучевой терапии), однако, наиболее частой причиной образования РВС являются осложненные роды. Так, ректовагинальные свищи развиваются у 0,05% пациенток после эпизиотомии, в 1% наблюдений — при разрывах третьей и четвертой степени [1]. Кроме того, тяжесть состояния этой категории пациентов связана не только с дефектом ректовагинальной перегородки, но и с наличием недостаточности анального сфинктера (НАС), обусловленной его повреждением по передней полуокружности [2]. В Российской Федерации по официальной статистике в зависимости от региона травмы III–IV степени варьируют от 0,15 до 1,78 на 1000 родов [3]. Обычно, учитывая «яркие» клинические проявления РВС (выделение газов и/или кишечного содержимого через влагалитце), пациентки не акцентируют внимание врача на наличие НАС. И лишь после успешной ликвидации свища у них могут возникнуть явления анального недержания различной степени выраженности. При этом полноценное клинико-инструментальное обследование пациенток с РВС в предоперационном периоде, включающее патофизиологические методы и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), позволяет выявить признаки дефекта мышц анального сфинктера по передней полуокружности и определить показания к хирургической коррекции не только РВС, но и НАС [4]. Несмотря на более чем 100 предложенных способов хирургической коррекции РВС, корректные методы одномоментной ликвидации дефектов ректовагинальной перегородки и анального сфинктера отсутствуют. Прежде всего, это связано со сложностью адекватной диспозиции линий швов в нижеампулярном отделе прямой кишки и на мышечной ткани анального сфинктера

при комбинированном оперативном вмешательстве, направленном как на ликвидацию РВС, так и на коррекцию НАС и, соответственно, риском развития гнойно-септических осложнений в зоне мышечной пластики.

Все это послужило причиной для разработки на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России эвагинационного метода хирургического лечения РВС [5]. Данный метод направлен не только на ликвидацию протяженных дефектов ректовагинальной перегородки, но и на одновременную коррекцию недостаточности анального сфинктера.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Гипотеза: применение эвагинационного метода позволит одномоментно ликвидировать протяженные дефекты ректовагинальной перегородки и улучшить функцию держания анального сфинктера у пациенток с РВС и НАС, обусловленной дефектом мышц по передней полуокружности.

Первичные точки исследования:

- частота заживления РВС;
- степень анальной инконтиненции по данным сфинктерометрии после операции.

Вторичные точки:

- частота и структура послеоперационных осложнений;
- длительность пребывания в стационаре.

Критерии включения:

- женщины старше 18 лет;
- подтвержденный дефект ректовагинальной перегородки по данным ТРУЗИ;
- подтвержденная недостаточность анального сфинктера по данным сфинктерометрии.

Критерии невключения:

- наличие выраженного гнойно-воспалительного процесса в ректовагинальной перегородке;
- лучевая этиология свища;

- воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в стадии обострения;
- декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний;
- беременность и период лактации.

Критерии исключения:

- нарушение протокола исследования;
- отказ пациентки от дальнейшего участия.

Дизайн исследования

С июля 2019 по февраль 2024 гг. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России метод эвагинации применен у 45 женщин с дефектами ретовагинальной перегородки различной протяженности и сопутствующей НАС, обусловленной дефектом анального сфинктера по передней полуокружности (Рис. 1).

Период наблюдения за пациентами после операции составил 3–12 месяцев, Ме = 6 (4; 8,5). В группе преобладали пациентки молодого возраста (Ме = 35), также следует отметить, что в 55,6% свищи носили рецидивный характер (Табл. 1).

Учитывая значительное число рецидивных РВС (55,6%), нами подробно изучено количество и объем перенесенных ранее операций у всех 25 пациенток (Табл. 2, 3).

Среди включенных в исследование пациенток наиболее частой причиной РВС были травмы, полученные в родах — 19 (42,2%) женщин, 10 (22,2%) пациенток отметили характерные симптомы после острых гнойно-воспалительных заболеваний (Табл. 4).

У 35 пациенток, включенных в исследование, в анамнезе были роды: одни — у 22 (63%) женщин; двое — у 12 (34%); трое родов — у 1 (3%) пациентки. В 13/35 (37%) случаях роды были неосложненными, а в 22/35 (63%) — присутствовала та или иная травматизация промежности и родовых путей (Табл. 5).

Диагноз ректовагинального свища у всех пациенток установлен во время клинического осмотра, верифицирован при трансректальном УЗИ. Также ТРУЗИ позволяло оценить наличие затеков по ходу свища, наличие и протяженность дефекта мышечных структур анального сфинктера (Табл. 6).

Функциональное состояние анального сфинктера оценивали с помощью сфинктерометрии, позволяющей определить снижение среднего давления

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с РВС
Table 1. The clinical characteristics of RVF patients

Параметр	Значение
Возраст (г), Ме (Q1; Q3), (min–max)	35 (30; 44), (20–66)
ИМТ (кг/м ²), Ме (Q1; Q3), (min–max)	22,6 (21,2; 27,9), (18,59–34,96)
Продолжительность заболевания (лет), Ме (Q1; Q3), (min–max)	1 (1; 3), (0,5–29)
Наличие стомы, n (%)	9 (20)
Рецидивный свищ, n (%)	25 (55,6)

Таблица 2. Распределение пациенток по количеству перенесенных вмешательств
Table 2. Distribution of patients by the number of interventions

Количество ранее перенесенных операций	Кол-во пациенток, n (%)
1, n (%)	11 (44)
2, n (%)	6 (24)
3, n (%)	5 (20)
4, n (%)	3 (12)
Всего, n (%)	25 (100)

Таблица 3. Характеристика ранее перенесенных операций по поводу РВС*
Table 3. Characteristics of previous interventions for RVF

Ранее перенесенные оперативные вмешательства	Кол-во, n (%)
Ликвидация РВС расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом	14 (27)
Сегментарная проктопластика	12 (23)
Иссечение свища, проведение лигатуры	11 (21)
Раздельное ушивание дефектов прямой кишки и влагалища	11 (21)
Пластика лоскутом с применением биоимпланта	3 (6)
Операция Мартиуса	1 (2)
Всего ранее перенесенных операций	52 (100)

Примечание: * Одна пациентка могла перенести 1 и более различных операций, расчет на общее кол-во перенесенных операций

в покое и максимального давления в анальном канале при волевом сокращении, и градуировать степень недостаточности по существующим критериям [6]. У больных без кишечной стомы также проводилась субъективная оценка выраженности явлений НАС по шкале Векснера (Кливлендская шкала оценки анальной инконтиненции) (Табл. 7).

Техника операции

Хирургическое вмешательство выполняют под спинальной анестезией в положении на спине как для

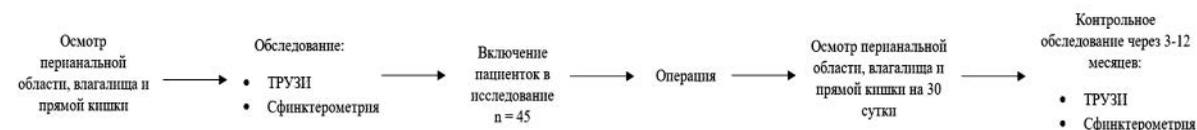


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. The research design

Таблица 4. *Этиология ректовагинальных свищей*
Table 4. *Etiology of rectovaginal fistulas*

Этиология		Кол-во, n (%)
Роды		19 (42,2)
Острые гнойно-воспалительные заболевания	Парапроктит	8 (17,8)
	Бартолинит	2 (4,4)
Послеоперационные	Иссечение переднего экстрасфинктерного свища	3 (6,7)
	Колпроктэктомия с формированием резервуаро-ректального анастомоза	1 (2,2)
	Низкая передняя резекция прямой кишки	1 (2,2)
	ТЭМ*	1 (2,2)
ВЗК	Язвенный колит	1 (2,2)
	Болезнь Крона	3 (6,7)
Другие факторы	Посттравматические	4 (8,9)
	Врожденные	2 (4,4)
Всего		45 (100)

Примечание: *ТЭМ — трансанальное эндомикрохирургическое удаление опухоли

Таблица 5. *Характер травмы промежности и родовых путей у пациенток с РВС*

Table 5. *Nature of perineal and birth canal trauma in RVF patients*

Особенности родов	n (%)
Разрывы 1 степени	1 (4,6)
Разрывы 2 степени	6 (27,3)
Разрывы 3 степени	8 (36,4)
Разрывы 4 степени	1 (4,6)
Эпизиотомия	1 (4,6)
Эпизиотомия + разрывы	5 (22,7)
Всего	22 (100)

Таблица 6. *Основные параметры УЗ-исследования у пациенток с РВС*

Table 6. *Main characteristics of ultrasound examination in RVF patients*

Параметр	Значение
Диаметр свищевого отверстия (мм), Me (Q1; Q3), (min-max)	20 (15; 25), (7-40)
Протяженность дефекта анального сфинктера по передней полуокружности (ч.у.ц.*), Me (Q1; Q3), (min-max)	2 (2;4), (1-8)
Наличие затеков, n (%)	5 (12,2)

Примечание: *ч.у.ц. — часы условного циферблата

Таблица 7. *Распределение пациентов по степеням недостаточности анального сфинктера (по данным сфинктерометрии)*

Table 7. *Distribution of patients by degrees of anal incontinence (according to sphincterometry)*

Параметр	Значение
1 степень, n (%)	22 (48,9)
2 степень, n (%)	20 (44,4)
3 степень, n (%)	3 (6,7)
Оценка по шкале инконтиненции Векснера (n = 36), Me (Q1; Q3), (min-max)	11,5 (7; 14), (0-20)

литотомии (с максимально приведенными к животу ногами).

Проводят ревизию зоны оперативного вмешательства (Рис. 2). После гидропрепаровки ректовагинальной перегородки и анатомических областей локации концов анального сфинктера, мышечных структур леваторов физиологическим раствором с добавлением адреналина (Рис. 3), трансвагинальным доступом вокруг дефекта ректовагинальной перегородки выполняют циркулярное рассечение задней стенки влагалища и выделение свищевого хода до стенки прямой кишки. Следует отметить, что расстояние от края дефекта до разреза стенки влагалища определяется индивидуально и составляет, в среднем, 3 мм (Рис. 4). Для полноценного выведения свищевого хода (эвагината) за пределы анального канала важным этапом операции является расщепление ректовагинальной перегородки во всех направлениях от краев дефекта на расстояние до 5 см (Рис. 5). После адекватной мобилизации стенки прямой кишки на передней полуокружности визуализируют и выделяют передние порции мышц леваторов и концы наружного анального сфинктера (в дистальном направлении практически до перианальной кожи) (Рис. 6).

Далее на края свищевого отверстия со стороны влагалища накладывают нити-держалки (Рис. 7), которые через свищ, просвет прямой кишки и через задний проход выводят наружу, а затем осуществляют эвагинацию («выворачивание») свищевого хода и сегмента стенки кишки, несущего дефект, за пределы анального канала (Рис. 8). Отдельными узловыми швами выполняют сфинктеролеваторопластику с обязательным захватом в линию швов нескомпromетированных, проксимальных по отношению к дефекту, отделов стенки прямой кишки (Рис. 9). Крайне важно отметить, что выполнение сфинктеролеваторопластики является крайне важным не только для коррекции недостаточности анального сфинктера и ликвидации его дефекта, но и позволяет дополнительно зафиксировать эвагинат за пределами анального канала. В свою очередь, эвагинат не отсекается (Рис. 10), а рана во влагалище ушивается отдельными узловыми швами (Рис. 11).

В раннем послеоперационном периоде оценивается состояние раны со стороны влагалища, а также наличие и состояние эвагината в перианальной области. Первый пальцевой осмотр прямой кишки проводился всем больным во время контрольного обследования на 30-е сутки после операции и позволял уже на этом сроке заподозрить наличие рецидива заболевания. Для окончательной оценки результата лечения через 3-12 месяцев после операции, помимо клинического исследования, пациенткам выполняли контрольное ТРУЗИ и сфинктерометрию. Рецидивом мы считали



Рисунок 2. Дефект ректовагинальной перегородки
Figure 2. The rectovaginal septum defect



Рисунок 3. Гидропрепаровка ректовагинальной перегородки
Figure 3. The rectovaginal septum hydro-preparation



Рисунок 4. Циркулярный разрез вокруг свищевого отверстия во влагалище
Figure 4. A circular incision of the vagina round the fistula

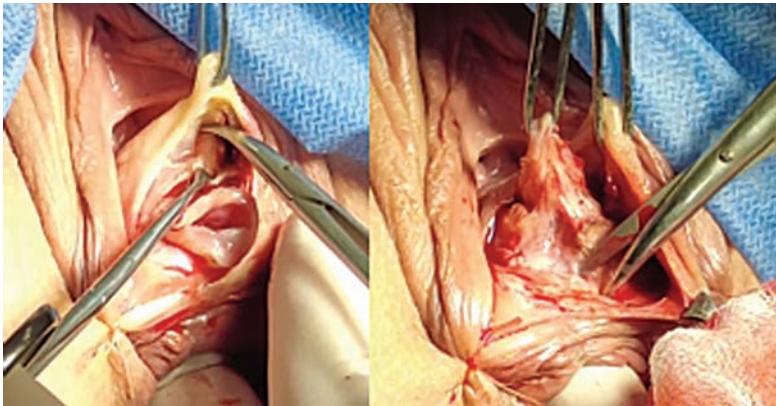


Рисунок 5. Расщепление ректовагинальной перегородки в проксимальном и дистальном направлениях
Figure 5. Cleavage of the rectovaginal septum in the proximal and distal directions



Рисунок 6. Выделенный правый леватор
Figure 6. Separated right levator

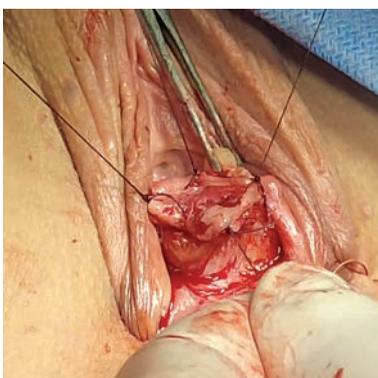


Рисунок 7. Наложение нитей-держалок со стороны влагалища
Figure 7. The imposition of filaments-holders from the side of the vagina

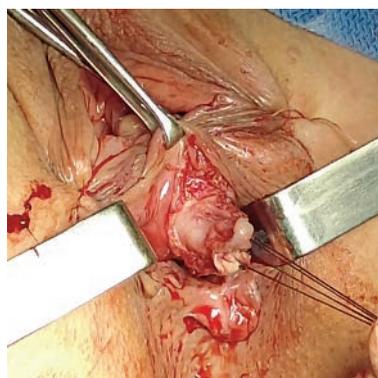


Рисунок 8. Эвагинация свища вместе с мобилизованной стенкой прямой кишки и ректовагинальной перегородкой через анальный канал
Figure 8. Evagination of the fistula through the anus of a rectal segment containing a rectovaginal septal defect

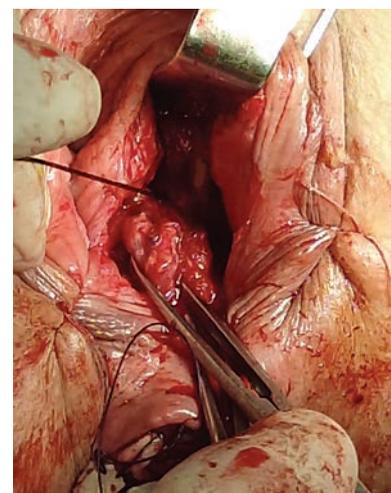


Рисунок 9. Сфинктеролевавторопластика
Figure 9. Sphincterolevatoroplasty



Рисунок 10. Эвагинат, выведенный за пределы просвета кишки
Figure 10. Evaginate removed outside the intestinal lumen



Рисунок 11. Ушивание влагалища
Figure 11. Suturing a vaginal wound

возврат жалоб на выделение компонентов кишечного содержимого через влагалище после операции и/или наличие сообщения по данным контрольного ТРУЗИ.

Статистический анализ

Данные о пациентках были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel 2019 for Windows. Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Количественные данные представлены медианой (Me) и квартилями (Q1; Q3), (min-max). При сравнении показателей сфинктерометрии до и после операции применен критерий Вилкоксона для связанных выборок. Уровень значимости различий при $p < 0,05$. Для выявления факторов риска возникновения рецидива методом логистической регрессии был проведен однофакторный анализ клинико-anamnestических параметров, полученные результаты представлены отношением шансов (ОШ) и доверительным интервалом (95% ДИ). ROC-анализ проведен в программе GraphPadPrism.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность операции составляла от 25 до 106 минут (Me = 60 (50;85)). В 2/45 (4,4%) случаях интраоперационно при мобилизации свищевого хода была травмирована вышележащая стенка прямой кишки, что было связано с выраженным фиброзно-рубцовым процессом в ректовагинальной перегородке из-за ранее перенесенных оперативных вмешательств. У 14 (31,1%) женщин на 3–4 сутки выявлена гематома перианальной области, однако, ни в одном наблюдении данное осложнение не потребовало каких-либо

оперативных манипуляций (Табл. 8). Медиана количества дней, проведенных пациентами в стационаре, составила 14 (10; 17).

По данным клинико-инструментального обследования, рецидив заболевания диагностирован у 9/45 (20,0%) пациенток. Следует отметить, что у всех пациенток, независимо от наличия или отсутствия рецидива заболевания, при контрольном обследовании мы отмечали статистически значимые улучшения показателей функции держания (Табл. 9).

С целью поиска факторов, влияющих на риск развития рецидива заболевания, нами проведен унивариантный анализ клинико-anamnestических параметров. Такие, на первый взгляд, значимые факторы, как: наличие кишечной стомы; возраст; число ранее перенесенных операций; протяженность свищевого хода; наличие гнойных затеков — не влияли на частоту развития рецидива РВС. При оценке значений ИМТ наблюдалась лишь незначительная тенденция к наличию связи с частотой возврата заболевания ($p = 0,053$) (Табл. 10).

Единственным выявленным нами фактором, повышающим риск развития рецидива РВС, являлся диаметр свищевого отверстия. Причем, парадоксальным можно назвать тот факт, что риск развития рецидива заболевания увеличивался с уменьшением размеров свищевого отверстия в кишечной стенке.

Таблица 8. Осложнения
Table 8. Complications

Осложнение	Кол-во пациенток, n (%)
Перфорация вышележащей стенки прямой кишки	2 (4,4)
Гематома перианальной области	14 (31,1)
Всего	16 (35,5)

Таблица 9. Функциональные результаты лечения
Table 9. Functional outcomes

Показатель, единица измерения	До операции	После операции	p
Среднее давление покоя (мм рт. ст), Ме (Q1; Q3), (min-max)	36 (32; 38), (26-51)	38 (36; 39), (28-69)	0,004
Максимальное давление сокращения (мм рт. ст), Ме (Q1; Q3), (min-max)	104 (82; 132), (51-226)	114 (99; 146), (70-227)	< 0,0001
Оценка по шкале инконтиненции Векснера (балл), Ме (Q1; Q3), (min-max)	11,5 (7; 14), (0-20)	3,5 (1; 8), (0-13)	< 0,0001

Таблица 10. Факторы риска
Table 10. Risk factors

Фактор	ОШ	p
Возраст (г)	1,03 (0,96; 1,11)	0,35
ИМТ (кг/м ²)	1,17 (0,99; 1,37)	0,053
Продолжительность заболевания (г)	1,02 (0,93; 1,12)	0,73
Кол-во родов	2,38 (0,83; 6,81)	0,1
Кол-во перенесенных ранее операций	1,29 (0,77; 2,17)	0,33
Диаметр свищевого отверстия (мм)	0,46 (0,26; 0,82)	0,008
Протяженность свищевого хода (мм)	0,95 (0,84; 1,08)	0,46
Сопутствующие заболевания	0,72 (0,12; 4,38)	0,73
Стома	1,38 (0,23; 8,36)	0,73
Наличие затеков	5,33 (0,86; 32,9)	0,07

При построении ROC-кривой выявлено, что при диаметре свищевого отверстия меньше 16 мм возрастает вероятность возврата заболевания (ОШ = 85,3 (95% ДИ 7,8; 933,2), $p = 0,0003$), (Рис. 12).

Из 9 пациенток с рецидивом РВС после применения эвагинационного метода, семь были повторно

оперированы в последующие 3–7 месяцев. Две пациентки, в связи с отсутствием выраженных клинических симптомов, отказались от повторной операции. Ещё трем пациенткам удалось ликвидировать наружное свищевое отверстие во влагалище и перевести свищ в передний неполный экстрасфинктерный, в связи с чем им выполнено хирургическое лечение в объеме ликвидации внутреннего свищевого отверстия латеральным прямокишечным лоскутом. Четыре пациентки были повторно обследованы и оперированы методом ликвидации РВС расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом (РВПЛ). После РВПЛ рецидив развился у одной пациентки, с целью ликвидации которого ей было выполнено повторное вмешательство с использованием латерального расщепленного прямокишечного лоскута. В настоящий момент данных за рецидив нет (Рис. 13).

ROC curve: ROC of Col: ROC curve

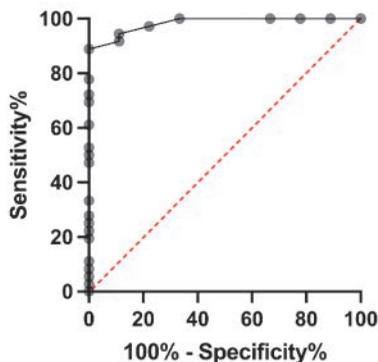


Рисунок 12. ROC-кривая зависимости рецидива РВС от диаметра свищевого отверстия. $AUC = 0,983 \pm 0,015$ (95% ДИ: 0,953–1,0), $p < 0,01$, точка отсечки соответствует 16 мм. Чувствительность = 100% (95% ДИ: 66,3–100%). Специфичность = 88,9% (95% ДИ: 73,9–96,9%). ПЦПР (прогностическая ценность положительного результата) = 69,2% (95% ДИ: 38,6–90,9%). ПЦОР (прогностическая ценность отрицательного результата) = 100% (95% ДИ: 89,1–100%)

Figure 12. ROC is the curve of RVF recurrence versus fistula diameter. $AUC = 0.983 \pm 0.015$ (95% CI: 0.953–1.0), $p < 0.01$, cut-off point corresponds to 16 mm. $TPR = 100\%$ (95% CI 66.3–100%). $FPR = 88.9\%$ (95% CI 73.9–96.9%). PPV (positive predictive value) = 69.2% (95% CI: 38.6–90.9%). NPV (negative predictive value) = 100% (95% CI: 89.1–100%)

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время, благодаря изменению тактики и стратегии лечения РВС, внедрению новых хирургических методов, удается ликвидировать патологическое соустье между прямой кишкой и влагалищем более чем у 90% пациентов. Однако, по-прежнему, остается актуальным вопрос о лечении пациентов с протяженными дефектами ректовагинальной перегородки, так как при диаметре свищевого отверстия более 16–20 мм операцией выбора является метод раздельного ушивания стенки прямой кишки и влагалища. Не менее значимым и актуальным, учитывая особенности пациентов с РВС, является проблема наличия недостаточности анального сфинктера у этой

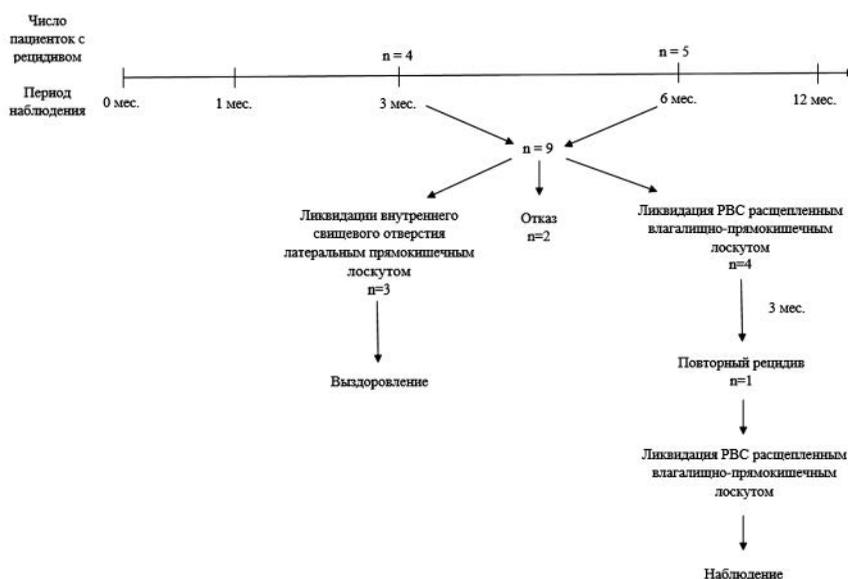


Рисунок 13. Тактика лечения 9 пациенток с рецидивом РВС после применения эвагинационного метода
Figure 13. Tactics of treatment of the patients with RVC recurrence after the use of the evagination method

категории больных с «яркой» манифестацией ее клинической симптоматики в случае успешной ликвидации свища. Эвагинационный метод позволяет нам одноступенно попытаться решить обе проблемы. Причем, за пределы кишечного просвета выводится весь сегмент стенки прямой кишки с ее дефектом, что позволяет не только ликвидировать РВС, но и минимизировать риск инфицирования зоны мышечной пластики, крайне высокий в случае применения других методов из-за наличия линии швов в нижеампулярном отделе прямой кишки. Также следует отметить, что выполнение сфинктеролеваторопластики при применении этого метода является обязательным этапом операции, направленным не только на ликвидацию дефекта мышечных структур, но, главным образом, на дополнительную фиксацию проксимальных отделов стенки прямой кишки, что препятствует ретракции эвагината.

Парадоксальное влияние размеров дефекта стенки прямой кишки на результаты эвагинационного метода, мы можем объяснить лишь тем, что при меньшем диаметре свищевого отверстия у пациентов имеются более сохраненные структуры промежности, в том числе и анального сфинктера, что может затруднять мобилизацию стенки прямой кишки в дистальном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эвагинационный метод показал свою высокую эффективность (80%) при ликвидации протяженных дефектов (более 16 мм) ректовагинальной перегородки.

Также данный способ позволяет одновременно выполнить пластический этап, направленный на коррекцию недостаточности анального сфинктера. Учитывая ранее проведенные исследования, наиболее значимыми для выбора хирургического метода коррекции дефектов ректовагинальной перегородки являются такие параметры, как диаметр свищевого отверстия и его локализация по отношению к хирургическому анальному каналу. Таким образом, эвагинационный метод может оправдано занять свою «нишу» в тактической «линейке» способов: до 5 мм эффективным является применение расщепленного влагалищно-прямокишечного лоскута [7]; с 5 до 16 мм — инвагинационного метода [8]; а при диаметре более 16 мм целесообразно использование эвагинационного метода.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Мудров А.А., Серебрий А.Б.*

Сбор и обработка материала: *Мудров А.А., Аносов И.С., Серебрий А.Б., Киселев Д.О.*

Статистическая обработка данных: *Хрюкин Р.Ю., Игнатенко М.А., Иванова А.С.*

Написание текста: *Мудров А.А., Серебрий А.Б.*

Редактирование: *Титов А.Ю., Костарев И.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Andrei A. Mudrov, Alena B. Serebriy*

Collection and processing of the material: *Andrei A. Mudrov, Ivan S. Anosov, Alena B. Serebriy, Dmitry O. Kiselev*

Statistical processing: *Roman Yu. Khryukin, Mariya A. Ignatenko, Anastasiya S. Ivanova*
 Writing of the text: *Andrei A. Mudrov, Alena B. Serebriy*
 Editing: *Aleksandr Yu. Titov, Ivan V. Kostarev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Серебрий Алёна Борисовна — аспирант ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-0160-2129
 Титов Александр Юрьевич — д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1636-8075
 Костарев Иван Васильевич — д.м.н., доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-1778-0571
 Аносов Иван Сергеевич — к.м.н., заведующий отделением малоинвазивной колопроктологии и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9015-2600
 Киселев Дмитрий Олегович — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8332-7540

Иванова Анастасия Сергеевна — специалист отдела планирования и организации научных исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7321-4323
 Игнатенко Мария Андреевна — специалист отдела планирования и организации научных исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0009-0005-1182-419X
 Хрюкин Роман Юрьевич — к.м.н., м.н.с. отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-0556-1782
 Мудров Андрей Анатольевич — д.м.н., доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-1207-5988

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Alena B. Serebriy — 0000-0003-0160-2129
 Aleksandr Yu. Titov — 0000-0002-1636-8075
 Ivan V. Kostarev — 0000-0002-1778-0571
 Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600
 Dmitry O. Kiselev — 0000-0001-8332-7540
 Anastasiya S. Ivanova — 0000-0001-7321-4323
 Mariya A. Ignatenko — 0009-0005-1182-419X
 Roman Yu. Khryukin — 0000-0003-0556-1782
 Andrei A. Mudrov — 0000-0002-1207-5988

ЛИТЕРАТУРА

- Homs R, Daikoku NH, Littlejohn J, et al. Episiotomy: risks of dehiscence and rectovaginal fistula. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49(12):803–8. PMID: 7885655.
- Мудров А.А., Омарова М.М., Фоменко О.Ю., и соавт. Клинико-функциональные особенности состояния запирающего аппарата прямой кишки у пациенток с ректовагинальными свищами до и после применения расщепленного влагиалично-прямокишечного лоскута. *Хирург.* 2021;5:49–59. doi: [10.33920/med-15-2105-05](https://doi.org/10.33920/med-15-2105-05)
- Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации: Разрывы промежности при родоразрешении и другие акушерские травмы (акушерский травматизм).2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/768_1
- Sideris M, McCaughey T, Hanrahan JG, et al. Risk of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and anal incontinence: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:303–312. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.06.048](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.048)
- Титов А.Ю., Мудров А.А., Благодарный Л.А., и соавт.

Комбинированный способ хирургического лечения ректовагинальных свищей при сочетании с недостаточностью анального сфинктера методом эвагинации передней стенки прямой кишки со свищевым отверстием, передней сфинктеропластикой. Патент на изобретение RU 2739133 с1, 21.12.2020, заявка № 2020118443 от 04.06.2020.

- Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Веселов В.В., и соавт. Нормативные показатели давления в анальном канале при перфузионной манометрии. *Колопроктология.* 2015;3(53):4–9.
- Мудров А.А., Омарова М.М., Фоменко О.Ю., и соавт. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей расщепленным влагиалично-прямокишечным лоскутом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021;7:5–11. doi: [10.17116/hirurgia20210715](https://doi.org/10.17116/hirurgia20210715)
- Мудров А.А., Краснопольский В.И., Попов А.А., и соавт. Результаты хирургического лечения ректовагинальных свищей высокого уровня «кинвагинационным» методом. *Акушерство и гинекология.* 2021;5:128–134. doi: [10.18565/aig.2021.5.128-134](https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.128-134)

REFERENCES

- Homs R, Daikoku NH, Littlejohn J, et al. Episiotomy: risks of dehiscence and rectovaginal fistula. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49(12):803–8. PMID: 7885655.
- Mudrov A.A., Omarova M.M., Fomenko O.I., et al. Clinical and functional features of rectal sphincter in patients with rectovaginal fistulas before and after split vaginal-rectal flap application. *Surgeon.* 2021;5:49–59. (in Russ.). doi: [10.33920/med-15-2105-05](https://doi.org/10.33920/med-15-2105-05)
- Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical

guidelines. Perineal ruptures during childbirth and other obstetric injuries (obstetric traumatism). 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/768_1. (in Russ.).

- Sideris M, McCaughey T, Hanrahan JG, et al. Risk of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and anal incontinence: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:303–312. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.06.048](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.048)
- Titov A.Yu., Mudrov A.A., Blagodarny L.A., et al. Combined

method of surgical treatment of rectovaginal fistulas combined with anal sphincter insufficiency by evagination of an anterior rectal wall with fistulous opening, anterior sphincterolevatorplasty. Patent for the invention of ru 2739133 c1, 21.12.2020. Application No.2020118443, dated 04.06.2020. (in Russ.).

6. Shelygin Y.A., Fomenko O.Yu., Veselov V.V., et al. Normative indicators of pressure in the anal canal with non-perfusion manometry. *Koloproctologia*. 2015;3(53):4–9. (in Russ.).

7. Mudrov A.A., Omarova M.M., Fomenko O.Yu., et al. Surgical treatment of rectovaginal fistula with vaginal rectangular flap. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;(7):5-11. (in Russ.). doi: [10.17116/hirurgia20210715](https://doi.org/10.17116/hirurgia20210715)

8. Mudrov A.A., Krasnopolsky V.I., Popov A.A., et al. Surgical treatment results for high rectovaginal fistulas using invagination technique. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;5:128–134. (in Russ.). doi: [10.18565/aig.2021.5.128-134](https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.128-134)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-69-78>



Открытое ведение раны прямой кишки после трансанальной эндомикрочирургии. Результаты сравнительного рандомизированного проспективного исследования

Синицын Р.К.¹, Алексеев М.В.^{1,2}, Чернышов С.В.¹, Хомяков Е.А.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: рана после трансанальной эндомикрочирургии (ТЭМ) традиционно ушивается, однако существуют исследования, которые предлагают в качестве альтернативы вести рану после ТЭМ открыто.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить 2 метода ведения раны прямой кишки у пациентов после ТЭМ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: после установки диагноза и подписания добровольного информированного согласия пациенты распределялись на две группы: основная — группа открытого ведения раны прямой кишки и сравнения — группа ушивания раны прямой кишки. Первичной точкой исследования была частота послеоперационных осложнений, вторичными точками исследования являлись необходимость и длительность применения антибактериальных препаратов, продолжительность пребывания в стационаре после ТЭМ, выраженность воспалительной реакции, сроки заживления послеоперационной раны, качество жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ: за период с ноября 2021 по ноябрь 2023 гг. в рандомизированное исследование было включено 177 пациентов: 68 — в группу открытого ведения раны прямой кишки, 109 — в группу ушивания раны. В анализ включено по 50 пациентов в каждую группу. Установлено, что при открытом ведении раны продолжительность операции была статистически значимо меньше, чем при ушивании раны (30 [20; 40] против 55 [40; 60], $p < 0,0001$). Частота инфекционных осложнений в группе открытого ведения раны ниже: 11/50 (22%) против 16/50 (32%), $p = 0,26$; частота послеоперационных кровотечений выше: 4/50 (8%) против 2/50 (4%), $p = 0,7$; продолжительность послеоперационного койко-дня не отличалась: 6 (4;7) против 6 (5; 7), $p = 0,22$, однако различия статистически не значимы. Длительность антибиотикотерапии при инфекционных осложнениях больше в группе открытого ведения раны: 6 (5;6) дней против 5 (5;6,5), $p = 0,02$. При развитии инфекционных осложнений выраженность воспалительной реакции была выше — уровень лейкоцитов $[15,9 (14,3; 19,5) \times 10^9/\text{л}$ против $13,1 (12; 15,6) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,01$] и гипертермия $[38,6 \pm 0,7$ против $38 \pm 0,6$ °C, $p = 0,02$] в группе открытого ведения раны. Раны в обеих группах зажили к тридцатому дню во всех наблюдениях, по качеству жизни группы не отличались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: результаты рандомизированного исследования продемонстрировали эффективность и безопасность открытого ведения раны прямой кишки после ТЭМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансанальная эндомикрочирургия, ТЭМ, открытое ведение раны прямой кишки, ушивание раны прямой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Синицын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г. Открытое ведение раны прямой кишки после трансанальной эндомикрочирургии. Результаты сравнительного рандомизированного проспективного исследования. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 69–78. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-69-78>

Open management of rectal wound after transanal endoscopic microsurgery: randomized prospective study

Roman K. Sinitsyn¹, Michael V. Alekseev^{1,2}, Stanislav V. Chernyshov¹, Evgeny A. Khomyakov^{1,2}, Eugeny G. Rybakov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *INTRODUCTION:* the wound following Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) is traditionally closed by suturing. However, some studies suggest that leaving the wound open after TEM might be a viable alternative. *STUDY OBJECTIVE:* to compare two methods of managing rectal wounds in patients after TEM. *PATIENTS AND METHODS:* patients were divided into 2 groups: the main group (open wound management) and the control group (suture wound management). The primary endpoint of the study was the morbidity rate. The secondary endpoints included the need and duration of antibacterial therapy, post-op hospital stay, the severity of the inflammatory response, the wound healing time and the quality of life. *RESULTS:* from November 2021 to November 2023, 177 patients were included in the randomized study: 68 in the open wound management group and 109 in the suture wound group. The analysis included 50 patients in each group. It was found that the operation time in the main group was significantly shorter (30 (20; 40) minutes versus 55 (40; 60), $p < 0.0001$). The infectious complications rate was lower in the open wound management group: 11/50 (22%) versus 16/50 (32%), $p = 0.26$; the postoperative bleeding rate was higher: 4/50 (8%) versus 2/50 (4%), $p = 0.7$. Post-op hospital stay did not differ: 6 (4;7) days versus 6 (5; 7), $p = 0.22$. The duration of antibiotic therapy for infectious complications was longer in the open wound management group: 6 (5;6) days versus 5 (5;6.5), $p = 0.02$. In the case of infectious complication the inflammatory response was higher in the group of the open wound management: white blood cell counts ($15.9 (14.3; 19.5) \times 10^9/L$ versus $13.1 (12; 15.6) \times 10^9/L$, $p = 0.01$) and temperature ($38.6 \pm 0.7^\circ C$ versus $38 \pm 0.6^\circ C$, $p = 0.02$). Wounds in both groups healed by the 30th day, and the quality of life did not differ between groups. *CONCLUSION:* the results of the randomized study demonstrated the efficacy and safety of open rectal wound management after TEM.

KEYWORDS: transanal endoscopic microsurgery, TEM, open rectal wound management, rectal wound suturing

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Sinitsyn R.K., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., Khomyakov E.A., Rybakov E.G. Open management of rectal wound after transanal endoscopic microsurgery: randomized prospective study. *Koloproktologia*. 2024;23(3):69–78. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-69-78>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Синицын Роман Константинович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адила, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: info@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Sinitsyn R.K., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya St. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: info@gnck.ru

Дата поступления — 11.07.2024
Received — 11.07.2024

После доработки — 12.07.2024
Revised — 12.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024
Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

За последние четыре десятилетия трансанальная эндомикрохирургия (ТЭМ) стала широко применяться в лечении новообразований прямой кишки [1–4,9], при этом «классическая» ТЭМ обычно завершается ушиванием послеоперационной раны [1,4,5,10]. Предполагается, что это обеспечивает первичное заживление в большинстве случаев, однако эндолюминальное формирование швов — технически сложная методика, которая требует специального тренинга, длительного периода обучения, приводит к увеличению времени операции [9,11].

Существует ряд зарубежных исследований, проведенных на небольших группах пациентов, которые предлагают использовать открытое ведение раны как альтернативный метод завершения ТЭМ [6–8]. Полученные результаты свидетельствуют, что открытое ведение ран, по меньшей мере, не увеличивает частоту осложнений. Исходя из опыта зарубежных коллег [8], в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено собственное проспективное

рандомизированное исследование, целью которого являлось сравнение открытого и закрытого ведения раны прямой кишки после ТЭМ в отношении послеоперационных осложнений, продолжительности операции, сроков заживления раны и качества жизни пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2021 г. по ноябрь 2023 г. выполнено сравнительное рандомизированное исследование, гипотезой которого являлось то, что ведение раны после трансанальной эндомикрохирургии открытым способом является безопасной альтернативой традиционной методике, то есть планировалось проведение исследования не меньшей эффективности (non-inferiority).

После установки диагноза и получения согласия на участие в исследовании пациенту, подходящему под критерии включения, присваивался индивидуальный номер, полученный при помощи генератора последовательности случайных чисел интернет-ресурса

«www.randstuff.ru». В соответствии с присвоенным индивидуальным номером пациенты распределялись на две группы: основная — группа открытого ведения раны прямой кишки и сравнения — группа ушивания раны прямой кишки.

Размер выборки был рассчитан по методу Отдельновой К.А. [19]. При уровне значимости 0,05 и при средней точности исследования размер выборки составил 100 человек, по 50 в каждой группе.

Первичной точкой исследования была частота послеоперационных осложнений (кровотечение, инфекционные осложнения), вторичными точками исследования — частота назначения антибактериальных препаратов, продолжительность пребывания в стационаре после ТЭМ, сроки заживления послеоперационной раны, качество жизни.

В исследование включались пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие, которым планировалось ТЭМ по поводу опухоли прямой кишки.

Из исследования исключались пациенты:

- с циркулярным дефектом прямой кишки после ТЭМ;
- с интраперитонеальным дефектом прямой кишки;
- с наличием синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей;
- перенесшие неоадьювантную химиолучевую терапию по поводу рака прямой кишки;
- с рецидивными опухолями прямой кишки.

Всем пациентам на амбулаторном этапе выполнялся пальцевой осмотр прямой кишки, инструментальные исследования: ректосигмоколоноскопия с выполнением биопсии, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ).

Предоперационная подготовка в двух группах проходила по стандартной методике — очистка прямой кишки с использованием микроклизм «Энема клин» (Набикасим Индастриз, Пакистан) 240 мл вечером и 240 мл утром, перед операцией.

Всем пациентам за 30 минут до внутрисветового разреза внутривенно производилась антибиотикопрофилактика препаратом ампициллин в комбинации с сульбактамом в дозировке 1 г ампициллина и 500 мг сульбактама или ципрофлоксацин 500 мг с метронидазолом 500 мг.

Для разметки границ удаления опухоли прямой кишки применялся монополярный коагулятор, полное иссечение опухоли выполнялось ультразвуковыми ножницами.

После удаления операционный препарат распределяли равномерно на полипропиленовой планшете, растягивали при помощи игл, а затем фиксировали в 10% растворе формалина и отправляли на патоморфологическое исследование (Рис. 1).

Для измерения длины и ширины раневого дефекта использовали раскрытые бранши ультразвуковых ножниц, размах которых составлял 14 мм.

Операцию завершали в зависимости от распределения пациентов в группы. В группе сравнения рану прямой кишки ушивали монофиламентной нитью с насечками V-loc180 3-0 (Covidien) длиной 23 см.

В послеоперационном периоде производили оценку частоты послеоперационных осложнений (частота кровотечений, частота развития инфекционных осложнений), необходимости и длительности назначения антибактериальных препаратов, времени оперативного вмешательства, выраженности системного воспалительного ответа, динамики заживления раны, качества жизни.

Для оценки выраженности системного воспалительного ответа измеряли температуру тела (Т), определяли уровень лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ). При наличии у пациента лихорадки $\geq 38,0$ °С, лейкопении (уровня лейкоцитов ниже 4×10^9 /л) или лейкоцитоза (уровня лейкоцитов выше 11×10^9 /л), высокого уровня СРБ (выше 100 мг/л) состояние расценивали как инфекцию области хирургического вмешательства (ИОХВ), что являлось показанием к антибактериальной терапии.

Длительность антибактериальной терапии определялась по лабораторным и клиническим показателям и продолжалась до их нормализации.

Частота заживления раны оценивалась визуально на 30 день после оперативного вмешательства.

Для оценки качества жизни пациентов после ТЭМ использовали опросник FIQL (Fecal Incontinence Quality of Life), состоящий из 29 вопросов, который используется для оценки проблем, связанных с недержанием кала [17]. Эти вопросы относятся к 4 категориям: 1) образ жизни; 2) адаптация/

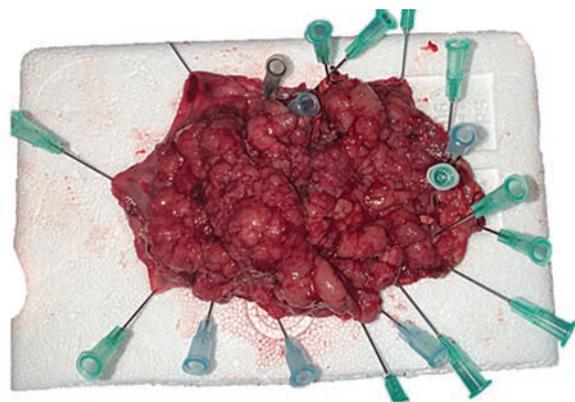


Рисунок 1. Патоморфологический препарат удаленной стенки кишки с опухолью

Figure 1. Pathomorphological preparation of the removed intestinal wall with a tumor

поведение; 3) депрессия/самооценка; 4) неловкость/смущение. В каждой категории оценка проводится по 4-балльной шкале, где 1 — наиболее низкий функциональный статус, 4 — высокий функциональный статус.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные, полученные в ходе исследования, вносились в таблицу Microsoft Excel 2019. Статистическую обработку результатов производили в MedCalc statistics software v. 19.6.1 (MedCalcSoftware Ltd, Belgium) и RStudio (Rv. 4.4.0 (RCoreTeam, Vienna, Austria)) с применением библиотек base и GenBinomApps.

В статистическом анализе использовали параметрические и непараметрические методы. Для количественных признаков проводилась проверка на нормальное распределение при помощи критерия Шапиро–Уилка. При описании количественных данных с нормальным распределением производили расчет средних (M) и среднеквадратического отклонения ($\pm \sigma$). При не Гауссовом распределении использовали медиану (Me), нижний и верхний квартили ($Q_1; Q_3$). При сравнении средних применяли t -критерий Стьюдента, для медиан — U -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков применяли χ^2 Пирсона при ожидаемых значениях > 10 для четырехпольных таблиц и > 5 для многопольных; в остальных случаях использовали двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для первичных точек произведен расчет границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) методом Клоппера–Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с ноября 2021 г. по ноябрь 2023 г. в исследование было включено 177 пациентов: 68 — в группу с открытым ведением раны прямой кишки, 109 — в группу с ушиванием раны прямой кишки.

На этапе скрининга из группы открытого ведения раны прямой кишки были исключены 14 пациентов: 6 — из-за наличия синхронно-метахронных опухолей толстой кишки, еще 6 — из-за рецидивных опухолей, и двое пациентов — из-за прохождения химиолучевой или иммунотерапии в связи со злокачественными опухолями. После рандомизации были исключены еще трое пациентов из-за интраоперационного соединения с брюшной полостью, что потребовало ушивания раны и формирования отключающей стомы.

У одного пациента после удаления опухоли образовался циркулярный дефект, и по решению хирурга были наложены отдельные узловые швы.

В группе с ушиванием раны прямой кишки на этапе скрининга был исключен 51 пациент: 12 из них — из-за наличия синхронно-метахронных опухолей толстой кишки, 35 — в связи с рецидивными опухолями, и еще четверо — из-за прохождения химиолучевой или иммунотерапии по поводу злокачественных опухолей. После рандомизации из группы исключили еще 5 пациентов из-за интраоперационного соединения с брюшной полостью, что потребовало формирования отключающей стомы. Трое других пациентов были исключены после обнаружения циркулярных дефектов при удалении опухоли, что потребовало наложения отдельных узловых швов по решению хирурга. Таким образом, в анализ включено 100 пациентов, по 50 в каждую группу (Рис. 2).

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, расстоянию дистального края опухоли от края ануса, расположению опухоли по окружности, наибольшему размеру дефекта стенки кишки (при полной

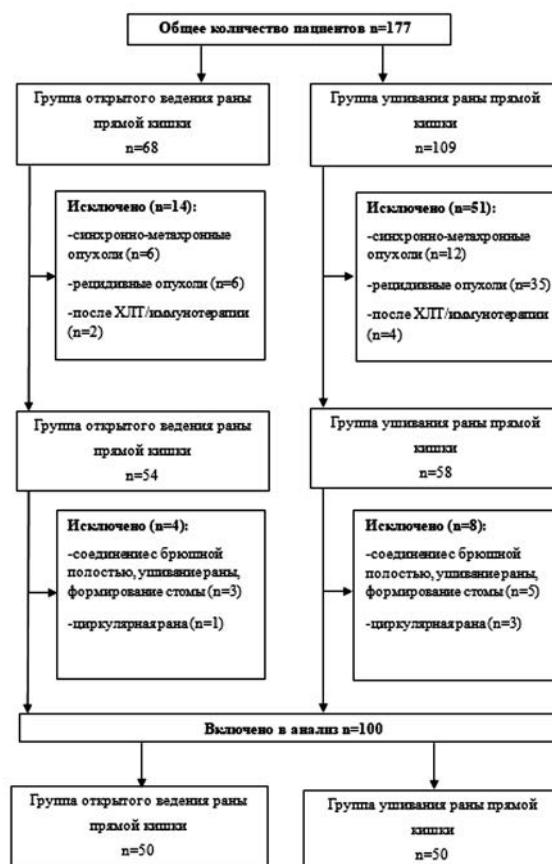


Рисунок 2. Блок-схема исследования
Figure 2. Block diagram of the study

Таблица 1. Основные характеристики групп
Table 1. Characteristics of the groups

Параметры	Открытая рана (n = 50)	Ушивание раны (n = 50)	p
Возраст пациентов (лет), Me (Q ₁ ;Q ₃)	63 (58;69)	65 (58;73)	0,16
Пол, n (%)			0,54
Мужской	23 (46%)	20 (40%)	
Женский	27 (54%)	30 (60%)	
Расстояние до дистального края опухоли от наружного края ануса (см), Me (Q ₁ ;Q ₃)	5 (3;7)	6,3 (4;8)	0,18
Расположение опухоли, n (%):			0,9
Задняя окружность	18 (36%)	17 (34%)	
Передняя окружность	13 (26%)	15 (30%)	
Боковая окружность	19 (38%)	18 (36%)	
Наибольший размер дефекта стенки кишки (при полной инсuffляции) (см) M (± σ)	3,9 ± 1,1	4,4 ± 1,4	0,14
Площадь удаленного препарата (см ²) Me (Q ₁ ;Q ₃)	16,6 (7,5; 30)	19 (10; 43,5)	0,17
Гистологическая структура опухоли, n (%):			0,6
аденомы	34 (68%)	29 (58%)	
нейроэндокринные опухоли pT1a	2 (4%)	3 (6%)	
нейроэндокринные опухоли pT1b	1 (2%)	0	
ГИСО pT1	1 (2%)	0	
плоскоклеточные карциномы pT1	1 (2%)	0	
аденокарциномы pT1(sm1)	4 (8%)	3 (6%)	
аденокарциномы pT1(sm2)	1 (2%)	5 (10%)	
аденокарциномы pT1(sm3)	3 (6%)	6 (12%)	
аденокарциномы pT2	2 (4%)	3 (6%)	
аденокарциномы pT3	1 (2%)	1 (2%)	

Таблица 2. Результаты проспективного исследования
Table 2. Results of a prospective study

Параметры	Открытая рана (n = 50)	Ушивание раны (n = 50)	p
Продолжительность операции, мин. Me (Q ₁ ;Q ₃)	30 (20; 40)	55 (40; 60)	< 0,0001
Общая частота послеоперационных осложнений, n (%), 95% ДИ	15 (30%) (17,9–44,6)	18 (36%) (22,9–50,8)	0,52
Частота развития инфекционных осложнений, n (%), 95% ДИ	11 (22%) (11,5–36,0)	16 (32%) (19,5–46,7)	0,27
Частота послеоперационных кровотечений, n (%), 95% ДИ	4 (8%) (2,2–19,9)	2 (4%) (0,5–13,7)	0,7
Послеоперационный койко-день, Me (Q ₁ ;Q ₃)	6 (4;7)	6 (5;7)	0,22

инсuffляции), площади удаленного препарата, гистологической структуре (Табл. 1).

При сравнении групп установлено, что при открытом ведении раны прямой кишки продолжительность операции составила 30 (20; 40) минут против 55 (40; 60) минут, различия статистически достоверны ($p < 0,0001$). Инфекционные осложнения возникали несколько чаще в группе ушивания раны: 16 (32%; 95% ДИ: 19,5–46,7) против 11 (22%; 95% ДИ: 11,5–36,0), $p = 0,27$, а послеоперационные кровотечения — в группе открытого ведения раны прямой кишки: 4 (8%; 95% ДИ: 2,2–19,9) против 2 (4%; 95% ДИ: 0,5–13,7), $p = 0,7$, однако полученные различия не достигли статистической значимости, а значения доверительных интервалов пересекались. Таким образом, группы по частоте послеоперационных осложнений не различались: 15 (30%; 95% ДИ: 17,9–44,6) против 18 (36%; 95% ДИ: 22,9–50,8), $p = 0,52$, соответственно. Продолжительность послеоперационного

койко-дня в двух группах составила 6 ((4;7) против (5;7), $p = 0,22$), различия статистически недостоверны (Табл. 2).

Следует отметить, что кровотечения в основной группе купировались назначением гемостатиков (этамзилата или аминокапроновой кислоты), а у одного пациента группы сравнения потребовалось хирургическое вмешательство с остановкой кровотечения путем наложения гемостатического шва. Также у 2 пациентов с открытым ведением раны возник абсцесс малого таза, что потребовало формирования отключающей стомы (Табл. 3).

Всем пациентам в обеих группах за 30 минут до начала операции выполнялась внутривенная антибиотикопрофилактика. Медиана длительности антибактериальной терапии при инфекционных осложнениях у 11 пациентов открытой группы составила 6 (5;6) дней против 5 (5;6,5) дней у 16 больных закрытой группы ($p = 0,02$) (Табл. 4).

Таблица 3. Тяжесть осложнений (классификация Clavien–Dindo) [18]
Table 3. Severity of complications (Clavien–Dindo classification) [18]

Тяжесть осложнений	Характер осложнений	Вмешательство	Открытая рана (n = 50)	Ушивание раны (n = 50)	p
II	Послеоперационное кровотечение	–	4 (8%)	1 (2%)	0,36
IIIb	Послеоперационное кровотечение	Остановка кровотечения	0 (0%)	1 (2%)	1,0
	Абсцесс малого таза	Отключающая стома	2 (4%)	0 (0%)	0,5

Таблица 4. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия в открытой и закрытой группах
Table 4. Antibiotic prophylaxis and antibiotic therapy in open and closed groups

Параметры	Открытая рана	Ушивание раны	p
Антибиотикопрофилактика, n (%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)	1,0
Антибиотикотерапия при инфекционных осложнениях, n (%)	11/50 (22%)	16/50 (32%)	0,27
Длительность антибиотикотерапии при инфекционных осложнениях, дни Me (Q ₁ ;Q ₃)	6 (5;6) n = 11	5 (5;6,5) n = 16	0,02

Таблица 5. Выраженность системного воспалительного ответа
Table 5. Severity of systemic inflammatory response

Параметры	Без инфекционных осложнений			С инфекционными осложнениями		
	Открытая рана (n = 39)	Ушивание раны (n = 34)	p	Открытая рана (n = 11)	Ушивание раны (n = 16)	p
СРБ, мг/л, Me (Q ₁ ;Q ₃)	27,3 (13,7; 85,5)	23 (4,6; 60,8)	0,2	161,4 (129,7; 183,9)	146,5 (116,1; 170,5)	0,44
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л, Me (Q ₁ ;Q ₃)	8 (6,2; 9,1)	8,2 (6,3; 9,8)	0,51	15,9 (14,3; 19,5)	13,1 (12; 15,6)	0,01
Температура, °C M(±σ)	36,5 ± 0,24	36,5 ± 0,2	0,3	38,6 ± 0,7	38 ± 0,6	0,02

Таблица 6. Оценка качества жизни пациентов по опроснику FIQL в день выписки и через месяц после операции

Table 6. Assessment of the quality of life of patients using the FIQL questionnaire on the day of discharge and one month after surgery

Параметры	В день выписки			Через месяц после операции		
	Открытая рана (n = 20)	Ушивание раны (n = 20)	p	Открытая рана (n = 20)	Ушивание раны (n = 20)	p
Образ жизни Me (Q ₁ ;Q ₃)	3,4 (3,05; 3,65)	3,45 (3,2; 3,7)	0,55	3,55 (3,35; 3,6)	3,6 (3,35; 3,8)	0,39
Адаптация/поведение Me (Q ₁ ;Q ₃)	4 (4; 4)	4 (3,78; 4)	0,22	4 (3,89; 4)	4 (3,89; 4)	0,63
Депрессия/самооценка Me (Q ₁ ;Q ₃)	3,79 (3,57; 3,86)	3,71 (3,5; 3,71)	0,14	3,71 (3,64; 3,71)	3,64 (3,57; 3,71)	0,18
Неловкость/смущение Me (Q ₁ ;Q ₃)	4,0 (3,83; 4)	4 (3,83; 4)	0,92	4 (4; 4)	4 (3,83; 4)	0,54

Для оценки выраженности системного воспалительного ответа сформированы следующие подгруппы: пациенты без инфекционных осложнений (39 — в основной и 34 человека — в группе сравнения) и пациенты с инфекционными осложнениями (11 — в основной и 16 человек — в группе сравнения). Было установлено, что уровень С-реактивного белка в подгруппе без инфекционных осложнений составил 27,3 (13,7; 85,5) мг/л — в основной группе против 23 (4,6; 60,8) мг/л — в группе сравнения, $p = 0,2$; в подгруппе с инфекционными осложнениями: 161,4 (129,7; 183,9) мг/л — в основной группе против 146,5 (116,1; 170,5) мг/л — в группе сравнения, $p = 0,44$. Уровень лейкоцитов в подгруппе без инфекционных осложнений составил 8 (6,2; 9,1) × 10⁹/л в основной группе против 8,2 (6,3; 9,8) × 10⁹/л — в группе сравнения, соответственно, $p = 0,51$; в подгруппе с инфекционными осложнениями — 15,9 (14,3; 19,5) × 10⁹/л — в основной против 13,1 (12; 15,6) × 10⁹/л — в группе сравнения, соответственно, $p = 0,01$. Температура тела

в подгруппе без инфекционных осложнений составила 36,5 ± 0,24 °C — в основной против 36,5 ± 0,2 °C — в группе сравнения, $p = 0,3$; в подгруппе с инфекционными осложнениями: 38,6 ± 0,7 °C — в основной против 38 ± 0,6 °C — в группе сравнения, $p = 0,02$ (Табл. 5).

Также производилась оценка частоты заживления раны в основной и контрольной группах. К тридцатому дню в обеих группах у всех больных наблюдалось заживление раны с формированием послеоперационного рубца (Рис. 3).

Для оценки качества жизни пациентов использовался опросник FIQL. Для анализа были отобраны по 20 человек из каждой группы. При сравнении качества жизни пациентов двух групп по предложенным категориям, как в день выписки, так и через месяц после операции, не получено статистически достоверных различий. При сравнении каждой группы в динамике через месяц после операции отмечалась положительная динамика в виде увеличения баллов опросника,

то есть качества жизни пациентов в обеих группах (Табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

С доисторических времен путем наблюдений и накопленного опыта человек пришел к идее ускорения процессов заживления ран путем сближения ее краев, очищения, применения природных антисептиков и антибиотиков [23]. Хирургическая парадигма «если есть возможность, то рану нужно закрыть» господствует и по сей день.

Предложенная Vuess G. в 1983 г трансанальная эндомикрохирургия [4,9] не была исключением и предусматривала удаление новообразований прямой кишки с последующим наложением швов на операционную рану [9]. Несмотря на малоинвазивность, ТЭМ, как и любое хирургическое вмешательство, имеет риск

развития периоперационных осложнений, среди которых: кровотечение и инфекция — наиболее частые [10,14–16]. Вопрос о том, позволяет ли наложение первичных швов на послеоперационную рану стенки прямой кишки снизить эти риски и сделать операцию более безопасной был и остается актуальным. Опыт промежностной проктологии свидетельствует зачастую об обратном. «Классическая» геморроидэктомия по Миллигану-Моргану, иссечение свищей в просвет прямой кишки с ведением раны открытым способом показало свою эффективность [20–22].

В мировой литературе имеется небольшое количество исследований, направленных на изучение безопасности ведения открытой раны прямой кишки после ТЭМ. В проспективное рандомизированное исследование Ramirez et al. [11] было включено 40 пациентов после ТЭМ, распределенные в две группы: в группу А вошли 21 пациент, где рана прямой кишки ушивалась, в группу В вошли 19 пациентов, где рана

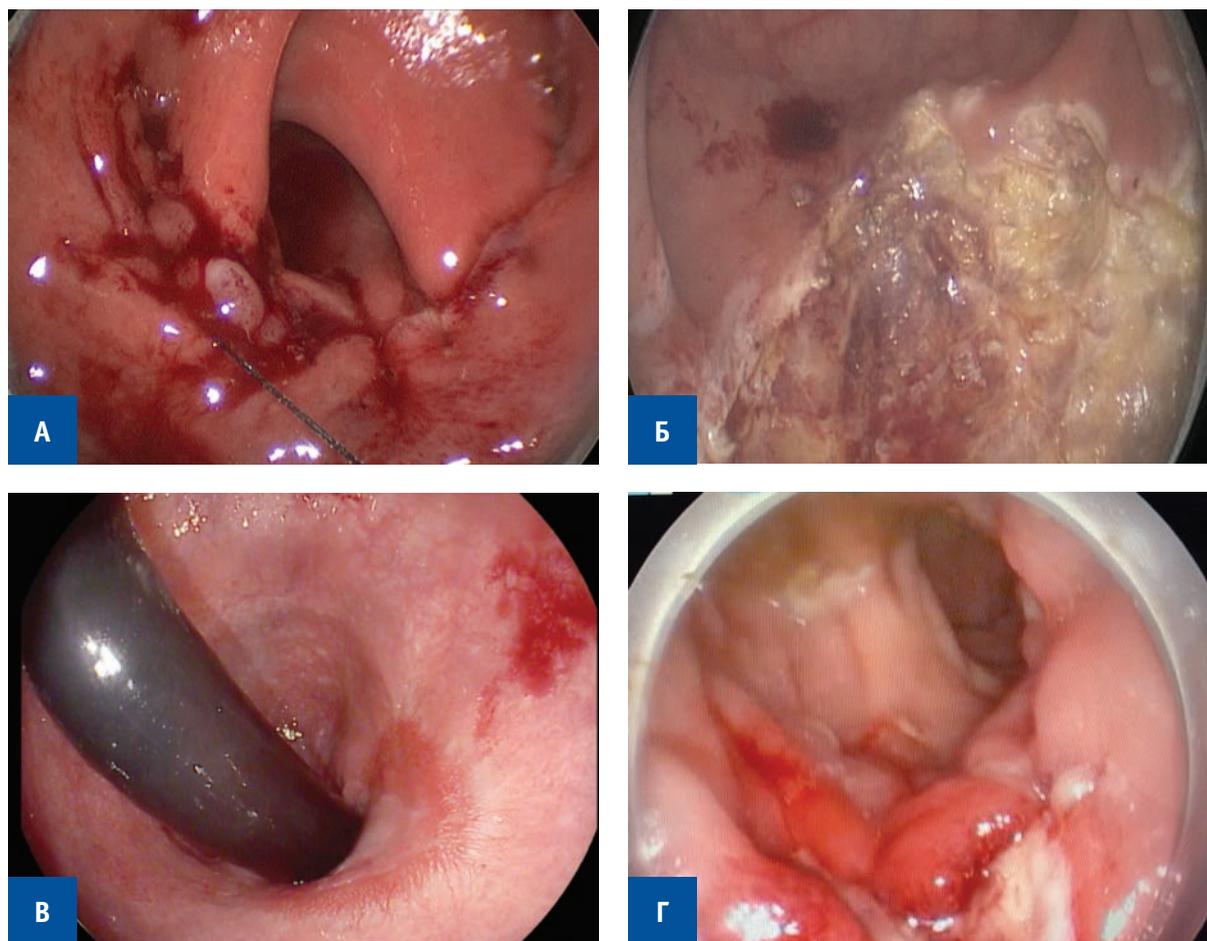


Рисунок 3. Вид раны прямой кишки после трансанальной эндомикрохирургии и через 30 дней после операции (А — Ушитая рана (по окончании операции), Б — Открытая рана (по окончании операции), В — Вид области вмешательства в группе открытой раны (30 день после операции), Г — Вид области вмешательства в группе ушитой раны (30 день после операции)

Figure 3. Rectal wound after transanal endoscopic microsurgery and in thirty days

прямой кишки велась открыто. В течение 30 дней после операции не было ни одного инфекционного осложнения в обеих группах. Тем не менее, в первую неделю после операции по 1 пациенту в обеих группах (1/21 (4%) против 1/19 (5%), $p = \text{н/д}$) возникло послеоперационное кровотечение, купированное консервативно.

В проспективном рандомизированном исследовании Hahnloser et al. [12] были сформированы две группы после ТЭМ: в основную группу вошли 35 пациентов, где рана прямой кишки велась открыто, в контрольную группу — 40 пациентов, которым рана прямой кишки ушивалась. Было отмечено отсутствие статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений: 6% (2/35) — в открытой группе против 10% (4/40) — в группе ушивания раны ($p = 0,2$). Частота послеоперационных кровотечений составила 11% (4/35) против 3% (1/40), $p = 0,2$, соответственно.

Сходные результаты приведены в проспективном рандомизированном исследовании Brown et al. [13], где 50 пациентов были также распределены на две группы — открытая (22 пациента) и закрытая (28 пациентов). При этом также не было обнаружено статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений: 0% (0/22) — в открытой группе против 3% (1/28) — в закрытой группах, $p = 0,39$ и частоте постоперационных кровотечений — 23% (5/22) против 7% (2/28), $p = 0,08$, соответственно.

Результаты нашего исследования также продемонстрировали, что ведение послеоперационной раны открытым способом безопасно, так как частота послеоперационных осложнений между группами статистически достоверно не различалась: 30% — в открытой группе против 36% — в закрытой группе, $p = 0,52$, включая частоту кровотечений (8% против 4%, $p = 0,7$)

Ушивание раны в просвете кишки — технически сложный этап операции, который приводит к существенному увеличению длительности оперативного вмешательства. Так, в исследовании Ramirez et al. [11] отмечено различие между двумя группами на 16 минут (77,8 (20–180) мин. против 93,8 (40–180) мин. ($p = \text{н/д}$)); в исследовании Hahnloser et al. [12] на 28 минут (62 ± 16 минут против 90 ± 51 минут, $p = 0,04$); и в работе Brown et al. [13] на 6 минут ($48,5 \pm 12,4$ мин. — против $54,1 \pm 10,8$ мин., $p = 0,50$). В нашей работе удалось сократить время операции в открытой группе до 30 (20;40) мин. против 55 (40;60) — в закрытой группе, $p < 0,0001$, с разницей в 25 минут.

Нами установлено, что длительность антибиотикотерапии у 11 пациентов группы открытого ведения раны была на 1 день больше: 6 (5;6) против 5 (5;6,5),

$p = 0,02$, чем у 16 больных группы ушивания. Скорее всего, это обусловлено более выраженной воспалительной реакцией при открытом ведении раны при развитии инфекционных осложнений: концентрация СРБ — 161,4 (129,7; 183,9) мг/л против 146,5 (116,1; 170,5) мг/л ($p = 0,44$), уровень лейкоцитов — $15,9 \times 10^9/\text{л}$ (14,3; 19,5) против $13,1 \times 10^9/\text{л}$ (12; 15,6), $p = 0,01$; уровень гипертермии — $38,6 \pm 0,7$ °C против $38 \pm 0,6$ °C, $p = 0,02$. Вместе с тем, у 2 пациентов с открытым ведением раны сформировались абсцессы таза, что послужило поводом к формированию отключающей стомы.

Несмотря на большую выраженность системного воспалительного ответа у пациентов с открытой раной, это не оказывало влияния на длительность послеоперационного койко-дня. Так, в исследовании Ramirez et al. [11] и Hahnloser et al. [12] средний койко-день после операции не различался — 3,8 (2–6) vs 3,9 (2–7), $p = \text{н/д}$, и 3,4 ($\pm 1,9$) vs 3,4 ($\pm 3,5$), $p = 0,9$, соответственно. В нашем исследовании койко-день также не отличался и составил 6 (4;7) — в группе открытого ведения раны против 6 (5;7) — в группе с ушиванием, $p = 0,22$.

При оценке частоты заживления послеоперационной раны в двух группах нами было установлено, что к 30 послеоперационному дню происходит эпителизация раны у всех пациентов обеих групп. Также не наблюдалось различий между группами в качестве жизни пациентов в послеоперационном периоде по шкале FIQL.

Сильной стороной проведенного исследования является его проспективный рандомизированный характер. К недостаткам можно отнести относительно небольшую выборку пациентов, одноцентровый характер, что возможно указывает на необходимость проведения схожих исследований в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования открытое ведение раны безопасно, так как не приводит к большей частоте послеоперационных осложнений и снижению качества жизни. При этом продолжительность операции сокращается на 25 минут ($p < 0,0001$).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Сеницын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г.

Сбор и обработка материала: Сеницын Р.К.

Статистическая обработка: Сеницын Р.К., Алексеев М.В.

Написание текста: Сеницын Р.К., Алексеев М.В.

Редактирование: Рыбаков Е.Г.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Concept and study design: Roman K. Sinitsyn, Michael V. Alekseev, Stanislav V. Chernyshov, Evgeny A. Khomyakov, Eugeny G. Rybakov

Material collection and processing: Roman K. Sinitsyn

Statistical processing: Roman K. Sinitsyn, Michael V. Alekseev

Writing of the text: Roman K. Sinitsyn, Michael V. Alekseev

Editing: Eugeny G. Rybakov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Рыбаков Евгений Геннадиевич — д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3919-9067

Чернышов Станислав Викторович — д.м.н., заведующий отделением малоинвазивной онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-6212-9454

Алексеев Михаил Владимирович — д.м.н., заведующий отделом онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-3399-0608

Хомяков Евгений Александрович — к.м.н., н.с. отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ассистент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-3399-0608

Синицын Роман Константинович — аспирант ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0009-0002-0134-6698

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Roman K. Sinitsyn — 0009-0002-0134-6698

Michael V. Alekseev — 0000-0002-3399-0608

Stanislav V. Chernyshov — 0000-0002-6212-9454

Evgeny A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608

Eugeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saclarides TJ. Transanal Endoscopic Microsurgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015 Sep;28(3):165–75. doi: [10.1055/s-0035-1562889](https://doi.org/10.1055/s-0035-1562889) PMID: 26491409; PMCID: PMC4593923.
2. Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Минакин Н.И., и соавт. Результаты паллиативного и радикального лечения новообразований прямой кишки методом трансанальной эндомиохирургии. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2007;1:11–12. / Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Minakin N.I., et al. Results of Palliative and Radical Treatment of Rectal Neoplasms by Transanal Endomicrosurgery Method. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2007;1:11–12. (in Russ.).
3. Шелыгин Ю.А., Чернышов С.В., Пересада И.В., и соавт. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций. *Колопроктология.* 2012;2(40):34–39. / Shelygin Y.A., Chernyshev S.V., Peresada I.V., et al. The first experience of transanal endoscopic operations. *Koloproktologia.* 2012;2(40):34–39. (in Russ.).
4. Buess G, Theiss R, Günther M, et al. Transanale endoskopische Mikrochirurgie [Transanal endoscopic microsurgery]. *Leber Magen Darm.* 1985 Nov;15(6):271–9. German. PMID: 4079630.
5. Kim BC. Transanal Endoscopic Microsurgery. *Ann Coloproctol.* 2017 Feb;33(1):5–6. doi: [10.3393/ac.2017.33.1.5](https://doi.org/10.3393/ac.2017.33.1.5) Epub 2017 Feb 28. PMID: 28289656; PMCID: PMC5346782.
6. Menahem B, Alves A, Morello R, et al. Should the rectal defect be closed following transanal local excision of rectal tumors? A systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2017 Dec;21(12):929–936. doi: [10.1007/s10151-017-1714-9](https://doi.org/10.1007/s10151-017-1714-9) Epub 2017 Nov 13. PMID: 29134387.
7. Khan K, Hunter IA, Manzoor T. Should the rectal defect be sutured following TEMS/TAMIS carried out for neoplastic rectal lesions? A meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020 Nov;102(9):647–653. doi: [10.1308/rcsann.2020.0135](https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0135) Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538129; PMCID: PMC7591598.
8. Синицын Р.К., Алексеев М.В., Чернышов С.В., и соавт. Безопасно ли оставлять рану прямой кишки после трансанальной эндомиохирургии открытой? (систематический обзор и метаанализ). *Колопроктология.* 2024;23(1):181–187. doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187) / Sinitsyn R.K., Alekseev M.V., Chernyshov S.V., et al. Is it safe to leave rectal wound opened after transanal microsurgery? A systematic review and meta-analysis. *Koloproktologia.* 2024;23(1):181–187. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-181-187)
9. Buess G, Mentges B, Manncke K, et al. Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer. *The American Journal of Surgery.* 163(1), 63–70 doi: 10.1016/0002-9610(92)90254-0
10. Transanal Endoscopic Microsurgery. Principles and Techniques. Editors: Peter A. Cataldo I Gerhard F. Buess. 2009, Springer Science + Business Media, LLC. NY 10013, USA. doi: [10.1007/978-0-387-76397-2](https://doi.org/10.1007/978-0-387-76397-2)
11. Ramirez JM, Aguilera V, Arribas D, et al. Transanal full-thickness excision of rectal tumours: should the defect be sutured? A randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2002 Jan;4(1):51–55. doi: [10.1046/j.1463-1318.2002.00293.x](https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2002.00293.x) PMID: 12780656.
12. Hahnloser D, Cantero R, Salgado G, et al. Transanal minimal invasive surgery for rectal lesions: should the defect be closed? *Colorectal Dis.* 2015 May;17(5):397–402. doi: [10.1111/codi.12866](https://doi.org/10.1111/codi.12866) PMID: 25512176.
13. Brown CJ, Hochman D, Raval MJ, et al. A multi-centre randomized controlled trial of open vs closed management of the rectal defect after transanal endoscopic microsurgery. *Colorectal Dis.* 2019 Sep;21(9):1025–1031. doi: [10.1111/codi.14689](https://doi.org/10.1111/codi.14689) Epub 2019 Jun 11. PMID: 31081281.
14. Bignell MB, Ramwell A, Evans JR, et al. Complications of transanal endoscopic microsurgery (TEMS): a prospective audit. *Colorectal Dis.* 2010 Jul;12(7 Online):e99–103. doi: [10.1111/j.1463-1318.2009.02071.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02071.x) Epub 2009 Oct 19. PMID: 19843114.
15. Kreissler-Haag D, Schuld J, Lindemann W, et al. Complications after transanal endoscopic microsurgical resection correlate with location of rectal neoplasms. *Surg Endosc.* 2008 Mar;22(3):612–6. doi: [10.1007/s00464-007-9721-y](https://doi.org/10.1007/s00464-007-9721-y) Epub 2007 Dec 20. PMID: 18095021.

16. van Heinsbergen M, Leijten JW, Slooter GD, et al. Quality of Life and Bowel Dysfunction after Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Cancer: One Third of Patients Experience Major Low Anterior Resection Syndrome. *Dig Surg.* 2020;37(1):39–46. doi: [10.1159/000496434](https://doi.org/10.1159/000496434) Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185474.
17. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jan;43(1):9–16; discussion 16–7. doi: [10.1007/BF02237236](https://doi.org/10.1007/BF02237236) PMID: 10813117.
18. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187–96. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2) PMID: 19638912.
19. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях. Сб. трудов 2-го ММИ. 1980;150(6):18–22. / Otdel'nová K.A. Determining the Necessary Number of Observations in Social and Hygienic Studies. *Collected Works of the 2nd MMI.* 1980;150(6):18–22. (In Russ.).
20. Rodríguez-Wong U, Rodríguez-Medina U, Medina-Murillo GR. Randomized clinical trial with topical diltiazem for post-hemorrhoidectomy wound healing. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019 Jan-Mar;84(1):119–122. English, Spanish. doi: [10.1016/j.rgmx.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.10.001) Epub 2018 Dec 24. PMID: 30591198
21. You SY, Kim SH, Chung CS, et al. Open vs. closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan;48(1):108–13. doi: [10.1007/s10350-004-0794-6](https://doi.org/10.1007/s10350-004-0794-6) PMID: 15690666.
22. Chalya PL, Mabula JB. Fistulectomy versus fistulotomy with marsupialisation in the treatment of low fistula-in-ano: a prospective randomized controlled trial. *Tanzan J Health Res.* 2013 Jul;15(3):193–8. doi: [10.4314/thrb.v15i3.7](https://doi.org/10.4314/thrb.v15i3.7) PMID: 26591709.
23. Ozgok Kangal MK, Regan JP. Wound Healing. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30571027.

OverStitch Sx™

Endoscopic Suturing System

Теперь и для
одноканальных
эндоскопов



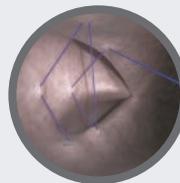
OverStitch™
Endoscopic Suturing System



Ушивание дефектов



Плотное соединение
тканей



Аппроксимация тканей
большой площади

OverStitch™

Endoscopic Suturing System

Для двухканальных эндоскопов

OverStitch Sx™

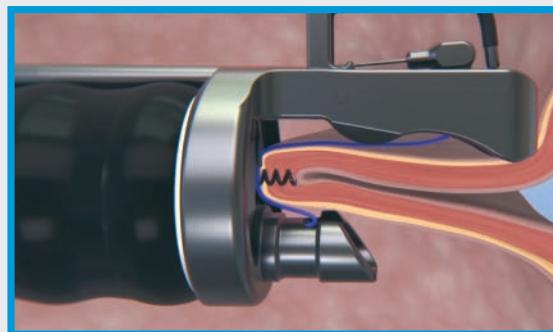
Endoscopic Suturing System

Для одноканальных эндоскопов

Завершите эндоскопическую операцию без ограничения размера дефекта

OverStitch и OverStitch Sx — эндоскопические шовные системы выводят терапевтическую эндоскопию на новый уровень, позволяя врачам накладывать полнотенные швы с помощью гибкого эндоскопа без ограничения размера дефекта и выбора эндоскопа. Адаптивные методы наложения швов системы OverStitch открывают больше возможностей для выполнения эндоскопических и бариатрических процедур и обеспечивают аппроксимацию тканей большой площади.

Полнотенное ушивание



Эксклюзивный представитель в России – компания Endomed

Санкт-Петербург, пр. Metallistov, д. 7

8 (800) 100 17 61 www.endomed.biz info@endomed.biz

№ РЭН 2023/21040

ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ КИШЕЧНИКА*

Цель программы:

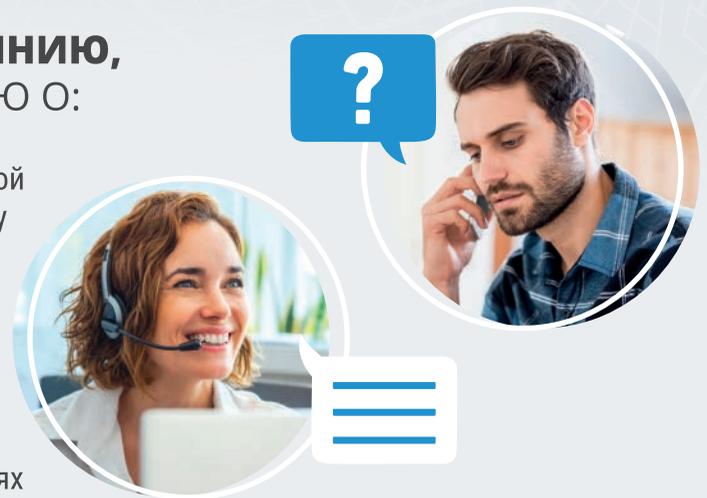
повысить информированность пациентов и членов их семей о возможных осложнениях после обширной резекции тонкой кишки и маршрутизации на пути лечения и мониторинга состояния

Кому Вы можете сообщить о данной программе?

18+ Взрослые пациенты (старше 18 лет) после обширной резекции тонкой кишки

ОБРАТИВШИСЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ, ПАЦИЕНТ ПОЛУЧИТ ИНФОРМАЦИЮ О:

-  возможных осложнениях после обширной резекции тонкой кишки и к какому врачу обратиться
-  возможном пути пациента к терапии
-  существующих пациентских организациях
-  вопросах оформления инвалидности, частоты мониторинга состояния и образе жизни
-  существующих федеральных центрах экспертизы



ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ВАШЕМУ ПАЦИЕНТУ НАЙТИ ВЕРНЫЙ ПУТЬ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРОСТО **ПЕРЕДАЙТЕ НОМЕР БЕСПЛАТНОЙ ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ**

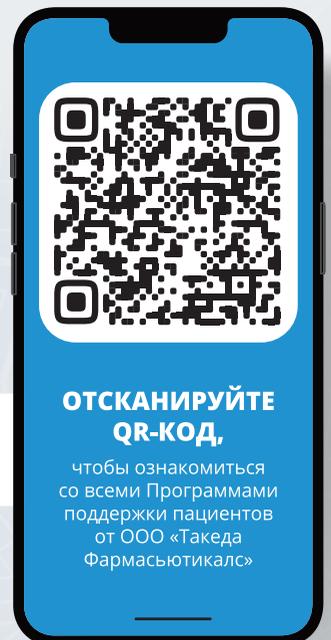
8-800-775-30-49

С 9:00 до 18:00 по московскому времени (кроме выходных)

Для специалистов здравоохранения. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.

*«Непрерывность терапии в условиях ограниченного доступа к ЛПУ»

Программа финансируется компанией ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
Оператор программы – компания ООО «МБК», 129085, г. Москва, ул. Годовикова, д. 9, стр. 9, этаж 4



ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД,

чтобы ознакомиться со всеми Программами поддержки пациентов от ООО «Такеда Фармасьютикалс»

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>



Особенности генетико-фенотипической корреляции у детей с аденоматозным полипозным синдромом

Хабибуллина Л.Р.¹, Щербакова О.В.¹, Шубин В.П.², Разумовский А.Ю.³,
Цуканов А.С.²

¹РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Ленинский пр-т, д. 117, г. Москва, 119571, Россия)

²ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: выявить генетико-фенотипическую корреляцию у детей с аденоматозным полипозным синдромом (АПС), а также оценить риск проведения оперативного вмешательства.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в наблюдательное исследование включены дети с АПС, находившиеся в хирургическом отделении РДКБ — филиале РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ с января 2000 по декабрь 2023 года. Для анализа пациенты разделены на две группы («тяжелого» и «нетяжелого» генотипа) согласно результатам молекулярно-генетического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследование включено 42 пациента из 36 семей с диагнозом аденоматозный полипозный синдром. При проведении статистического анализа выявлено, что средний возраст на момент операции значимо различался и составил 13 ± 4 лет в группе «тяжелого» генотипа против 16 ± 1 — в группе «нетяжелого» ($p = 0,04$). Возраст на момент первой колоноскопии (ОШ: 0,74, 95% ДИ: 0,53–0,94, $p = 0,03$) и «ковровое покрытие» аденомами (ОШ: 8,06, 95% ДИ: 1,71–81,1, $p = 0,04$) достоверно связаны с «тяжелым» генотипом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: для «тяжелого» генотипа характерны более ранний дебют заболевания и возраст начала обследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденоматозный полипозный синдром, АПС, дети

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хабибуллина Л.Р., Щербакова О.В., Шубин В.П., Разумовский А.Ю., Цуканов А.С. Особенности генетико-фенотипической корреляции у детей с аденоматозным полипозным синдромом. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 79–86. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>

Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome

Linara R. Khabibullina¹, Olga V. Shcherbakova¹, Vitaly P. Shubin²,
Alexander Yu. Razumovsky³, Alexey S. Tsukanov²

¹Clinical Hospital Pirogov Russian National Research Medical University (Leninsky Ave., 117, Moscow, 119571, Russia)

²Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

³Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117513, Russia)

ABSTRACT

AIM: to identify the genotype-phenotype correlation in children with familial adenomatous polyposis (FAP) and to assess the risk of surgery.

PATIENTS AND METHODS: a retrospective study included children with FAP from January 2000 to December 2023. For analysis they were divided in two groups (“severe” and “non-severe” genotype) according to the results of the genetics. **RESULTS:** forty-two patients from 36 families with FAP were included in the study. Statistical analysis revealed that the mean age at the time of surgery was significantly different and was 13 ± 4 years in the “severe” genotype group vs. 16 ± 1 in the “non-severe” group ($p = 0.04$). The age of first colonoscopy (OR: 0.74, 95% CI: 0.53–0.94, $p = 0.03$) and the carpeting of polyps (OR: 8.06, 95% CI: 1.71–81.1, $p = 0.04$) were significantly associated with severe genotype.

CONCLUSION: the “severe” genotype is characterized by earlier onset of the disease and age of colonoscopy, of polyps carpeting.

KEYWORDS: adenomatous polyposis syndrome, APC, children

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Khabibullina L.R., Shcherbakova O.V., Shubin V.P., Razumovsky A.Yu., Tsukanov A.S. Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia*. 2024;23(3):79–86. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Хабидуллина Линара Радиковна, РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Ленинский пр-т, д. 117 Москва, 119571, Россия; тел. +79379982131; e-mail: khabibull.lin@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Khabibullina Linara Radikovna, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Leninsky av, 117, Moscow, 119571, Russia. Phone +79379982131; e-mail: khabibull.lin@yandex.ru

Дата поступления — 25.04.2024

Received — 25.04.2024

После доработки — 08.07.2024

Revised — 08.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Аденоматозный полипозный синдром (АПС) — наследственное заболевание, характеризующееся развитием аденом в толстой кишке и в других органах, таких как желудок, двенадцатиперстная кишка и др. [1]. Колоректальный рак (КРР) при АПС развивается неизбежно у 100% пациентов при отсутствии своевременно проведенного оперативного вмешательства. Распространенность заболевания оценивается в 2,29–3,2 случаях на 100000 человек, как правило, с одинаковым поражением обоих полов. Стоит отметить, что у трети пациентов патогенные варианты возникают *de novo*, то есть найденный вариант возникает впервые у пациента и при этом отсутствует у обоих родителей [2]. Диагноз АПС устанавливается при обнаружении аденом в толстой кишке, а также при проведении молекулярно-генетического исследования на наличие патогенного варианта в гене *APC*. Кроме того, генетическое тестирование пациентов с аденоматозным полипозным синдромом необходимо не только для окончательной верификации диагноза, но и для определения тяжести заболевания, риска возникновения внекишечных проявлений, и прогнозирования сроков оперативного вмешательства [2].

ЦЕЛЬ

Цель данного исследования — выявление генетико-фенотипической корреляции у детей с АПС и определение связи генотипа с риском оперативного вмешательства до 18 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное исследование, в которое включены дети с АПС, находившиеся в хирургическом

отделении РДКБ — филиале РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ РФ с января 2000 г. по декабрь 2023 г.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст пациентов до 18 лет;
 2. Подтвержденный патогенный вариант в гене *APC*.
- В исследование не включались пациенты с АПС без выполненного генетического тестирования.

Методология получения данных

Для описания количества аденом использовался показатель «более/менее 100», основываясь на актуальных российских клинических рекомендациях по лечению взрослых пациентов с АПС [3]. При выявлении эндоскопической картины «множественного полипоза», невозможности провести подсчет количества аденом, а также в случаях, когда большая часть слизистой оболочки толстой кишки покрыта аденомами с редкими «островками» нормальной слизистой оболочки, использовали показатель «ковровое» покрытие кишки полипами [4].

Для анализа генетико-фенотипической корреляции данные молекулярно-генетического исследования разделили с учетом локализации патогенного варианта, то есть по кодонам. Основываясь на рекомендациях по лечению АПС у детей (Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)) [5], а также обновленных европейских рекомендациях по лечению аденоматозного полипозного синдрома, *MutYH*-ассоциированного полипоза, аденокарциномы желудка, проксимального полипоза желудка (GAPPS) и других редких синдромов аденоматозного полипоза (Европейская группа по изучению наследственных опухолей (EHTG) и Европейское общество колопроктологов (ESCP)) [6,7,8] мы выделили 3 формы заболевания (Табл. 1):

- тяжелая (severe disease) — при локализации патогенного варианта в регионе с 1250 по 1464 кодона;
- классическая (classical disease) — при локализации патогенного варианта в участке с 168 по 1580

Таблица 1. Патогенные варианты гена APC исследуемых пациентов и их распределение по формам**Table 1.** Pathogenic variants of the APC gene the studied patients and their distribution by form

Вариант	Число пациентов (%), (n = 42)
Кодоны 1250-1464 (тяжелая форма АПС, n = 23 (55))	
c.3815C>G (p.Ser1272*)	1 (2,3)
c.3888delAinsCCT (p.Asp1297Leufs*9)	1 (2,3)
c.3927_3931delAAAGA (p.Glu1309Aspfs*4)	10 (из 8 семей) (24)
c.3982C>T (p.Gln1328*)	1 (2,3)
c.4064_4128del (p.Ser1355Cysfs*9)	1 (2,3)
c.4067C>G (p.Ser1356*)	1 (2,3)
c.4127-4128delAT (p.Tyr1376Cysfs*9)	1 (2,3)
c.4201del (p.Ile1401Leufs*14)	6 (из 2 семей) (14)
c.4216C>T (p.Gln1406*)	1 (2,3)
Кодоны 168–1249 и 1465–1580 (классическая форма АПС, n = 17 (40))	
c.530_531del (p.Asn177Ilefs*15)	1 (2,3)
c.1297C>T (p.Gln433*)	1 (2,3)
c.1312+1G>C	1 (2,3)
c.1408+1delG	1 (2,3)
c.1409-2A>G	1 (2,3)
c.1485delT (p.Thr496Hisfs*2)	1 (2,3)
c.1660C>T (p.Arg554*)	1 (2,3)
c.1690C>T (p.Arg564*)	1 (2,3)
c.1744-2A>G	1 (2,3)
c.1778G>A (p.Trp593*)	1 (2,3)
c.1816dupA (p.Ile606Asnfs*28)	1 (2,3)
c.2708_2714delACAGAAG (p.Asp903Valfs*11)	1 (2,3)
c.2960_2963dup (p.Glu988 Aspfs*2)	1 (2,3)
c.3036del (p.His1013Ilefs*9)	1 (2,3)
c.3249del (p.Asp1083Glufs*43)	1 (2,3)
c.3340 C>T (p.Arg1114*)	1 (2,3)
c.3682C>T (p.Gln1228Ter)	1 (2,3)
Кодоны до 168 и после 1580 (аттенуированная форма АПС, n = 2 (5))	
c.455_459delAAAAG (p.Glu152Glyfs*14)	1 (2,3)
delpr B (g.112071090_112071450)	1 (2,3)

кодонами (за исключением участка с 1250 по 1464 кодонами);

- аттенуированная (attenuated disease) — при локализации патогенного варианта в участках до 168 и после 1580 кодонов.

Описательная характеристика пациентов отображена в таблице 2.

Так как целью данного исследования являлось выявление различий между проявлениями заболевания у детей с тяжелой формой по сравнению с классической и аттенуированной формами, для последующего анализа, мы объединили пациентов с классической и ослабленной формами в одну группу, таким образом, сформировав 2 группы пациентов: «тяжелого» (n = 23) и «нетяжелого» (n = 19) генотипов [5,7].

Таблица 2. Общая характеристика пациентов**Table 2.** Characteristics of patients

Признак	n = 42 (%)
Пол:	
Женский	24 (57)
Мужской	18 (43)
Пациенты с семейным анамнезом:	34 (81)
Обследованы без жалоб	11 (26)
Возраст пациентов, обследованных без жалоб, лет	14 (11;14)
Обследованы после появления жалоб (медиана)	23 (55)
Возраст пациентов, обследованных после появления жалоб, лет (медиана)	15 (12;16)
Пациенты, не имеющие семейного анамнеза	8 (19)
«Тяжелый» генотип:	23 (55)
Обследованы без жалоб, в связи с семейным анамнезом	6 (26)
Обследованы после появления жалоб	17 (74)
«Нетяжелый» генотип:	19 (45)
Обследованы без жалоб, в связи с семейным анамнезом	5 (26)
Обследованы после появления жалоб	14 (74)
Возраст на момент манифестации заболевания, лет (медиана)	14 (10;15)
Возраст на момент первой колоноскопии, лет (медиана)	14,5 (12;16)
Число полипов более 100	30 (71)
«Ковровое» покрытие слизистой толстой кишки полипами	23 (55)
Размеры полипов, мм (медиана)	5 (4;8)
Эндоскопическая полипэктомия в анамнезе	8 (19)
Злокачественная опухоль щитовидной железы	3 (7)
Синдром Гарднера	3 (7)
Аденокарцинома до 18 лет	1 (2)
Оперирован до 18 лет	25 (59)
Возраст на момент операции, лет (медиана)	16 (12;17)

Статистическая обработка данных

Описательные характеристики переменных представлены в виде абсолютных значений (с указанием %) для категориальных данных. Для количественных данных первым этапом проведена оценка нормальности распределения по методу Д’Агостина–Пирсона. При нормальном распределении переменные представлены в виде средней арифметической с указанием среднеквадратичного отклонения (\pm SD). При распределении, отличном от нормального — медианы с указанием межквартильного размаха (Q1;Q3).

Производился сравнительный анализ числовых переменных с применением U-критерия Манна–Уитни для медианных значений, и t-критерия Стьюдента для средних. Категориальные данные сравнивали при помощи двустороннего точного критерия Фишера или

Таблица 3. Показатели пациентов с «тяжелым» и «нетяжелым» генотипом
Table 3. Patients with “severe” and “non-severe” genotypes

Показатели	«Тяжелый» генотип n = 23 (55%)	«Нетяжелый» генотип n = 19 (45%)	p
	Пол (женский)	13 (57%)	
Возраст дебюта АПС, лет (медиана)	13 (7;15)	14,5 (12;16)	0,08
Возраст первой колоноскопии, лет (ср. ± SD)	12 ± 4	15 ± 2	0,01
Семейный анамнез АПС	19 (83%)	15 (79%)	0,92
Кишечное кровотечение	12 (52%)	6 (32%)	0,22
Максимальный размер полипов, мм (медиана)	4,5 (4;8)	5,5 (5;9)	0,17
Количество проведенных ФКС (медиана)	2 (2;2)	2 (2;2)	0,35
Число полипов более 100	20 (87%)	10 (53%)	0,01
«Ковровое» покрытие слизистой толстой кишки полипами	16 (70%)	7 (37%)	0,03
Высокая степень дисплазии, выявленная до операции	1 (4%)	1 (5%)	0,62
Высокая степень дисплазии, выявленная после операции	2 (9%)	1 (5%)	0,86
Полипоз верхних отделов ЖКТ	8 (35%)	8 (42%)	0,33
Проведение полипэктомий в анамнезе	3 (13%)	5 (26%)	0,43
Возраст на момент операции, лет (ср. ± SD)	13 ± 4	16 ± 1	0,04
Оперирован до 18 лет	17 (74%)	8 (42%)	0,06

χ^2 Пирсона. Различия групп признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Произведен унивариантный анализ отобранных предикторов путем построения четырехпольных таблиц. Во множественную логистическую регрессию включали показатели, ассоциированные (при $p \leq 0,2$) с целевым исходом по результатам унивариантного анализа. В результате получены значения отношения шансов с 95% доверительным интервалом, p -value и коэффициента инфляции дисперсии (VIF).

Для проверки диагностической ценности многофакторной регрессионной модели вычисляли площадь под кривой (AUC: area under curve), отношение правдоподобия и теста Хосмера–Лемешова и R^2 МакФаддена. С целью определения кумулятивного риска хирургического вмешательства в детском возрасте проведен сравнительный анализ Мантела–Кокса с вычислением показателя относительного риска (OR).

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism, версия 9.3.1 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2000 по 2023 гг. в хирургическом отделении РДКБ — филиале РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ РФ наблюдалось 42 пациента из 36 семей с диагнозом аденоматозный полипозный синдром.

По локализации патогенных вариантов исследуемые группы распределились почти поровну, с небольшим преобладанием группы «тяжелого» генотипа (с 1250–1464 кодонами) — 23 (55%) пациентов.

Среди них самыми распространенными локализациями оказались кодонами 1309 — 10 (43%) пациентов из 8 семей и 1401 — 6 (26%) пациентов из 2 семей. Классическая и аттенуированная форма составили 40% и 5%, соответственно.

Проведен сравнительный анализ групп с «тяжелым» и «нетяжелым» генотипом. Выявлено, что в группе «тяжелого» генотипа отмечен более ранний возраст начала обследования (12 ± 4 против 15 ± 2 , $p = 0,01$). У пациентов из группы «тяжелого» генотипа чаще обнаруживалось более 100 аденом ($p = 0,01$) и «ковровое» покрытие аденомами ($p = 0,03$). Оперативное вмешательство до 18 лет проведено в 74% случаев для пациентов из группы «тяжелого» генотипа и в 42% случаев детей из группы «нетяжелого» генотипа, хотя нам не удалось достигнуть статистической значимости в этом параметре ($p = 0,06$) (Табл. 3).

При проведении логистической регрессии выявлено, что фактор «ковровое» покрытие аденомами (ОШ = 8,06, 95% ДИ: 1,71–81,1, $p = 0,04$) достоверно связан с «тяжелым» генотипом заболевания (Табл. 4).

Проведено определение диагностической ценности регрессионной модели. Площадь под кривой составила $0,85 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,72–0,96), $p = 0,0002$. Предсказательная ценность положительного результата — 78%, предсказательная ценность отрицательного результата — 72%, отношение правдоподобия — 16 ($p = 0,007$), тест Хосмера–Лемешова — 4 ($p = 0,8$), R^2 МакФаддена = 0,29 (Рис. 1).

Также в рамках исследования произведен расчет оценки риска хирургического вмешательства в зависимости от выявленного патогенного варианта. В результате кумулятивный риск хирургического

Таблица 4. Результаты унивариантного анализа и множественной логистической регрессии
Table 4. Univariate analysis and multiple logistic regression

Показатели	Унивариантный анализ ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	Множественная логистическая регрессия ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	VIF
Женский пол	0,95 (0,3–3,07)	0,82	–	–	–
Возраст первой колоноскопии	0,74 (0,53–0,94)	0,03	0,71 (0,42–1,02)	0,1	1,3
Семейный анамнез АПС	1,26 (0,32–4,9)	0,92	–	–	–
Кишечное кровотечение	2,81 (0,81–10,6)	0,11	2,67 (0,48–17,34)	0,3	1,2
Максимальный размер полипов	0,88 (0,74–1)	0,1	0,89 (0,69–1,07)	0,3	1,2
«Ковровое» покрытие слизистой полипами	3,9 (1,2–15)	0,03	8,06 (1,71–81,1)	0,04	1,5
Высокая степень дисплазии, выявленная до операции	0,69 (0,03–14)	0,62	–	–	–
Полипоз верхних отделов ЖКТ	0,5 (0,14–1,9)	0,33	–	–	–
Проведение полипэктомии в анамнезе	0,42 (0,1–2,1)	0,43	–	–	–
Оперирован до 18 лет	3,9 (1,1–15,2)	0,04	1,29 (0,17–8,39)	0,8	1,6

вмешательства до 18 лет в группе «тяжелого» генотипа составил 74%, против 42% — в группе «нетяжелого» генотипа ($OR = 2,6$, 95% ДИ: 1,2–5,7, $p = 0,01$) (Рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В зарубежной литературе выделяется тяжелая или молниеносная форма АПС, при которой заболевание манифестируют в раннем детском возрасте и проявляется большим количеством аденом толстой кишки или, так называемым, «ковровым» покрытием аденомами слизистой оболочки толстой кишки, а также более ранней манифестацией и развитием КРР. Однако, как в нашей стране, так и во всем мире предметом дискуссий по-прежнему остается необходимость выделения тяжелой формы АПС, а также выбор сроков и оптимального возраста для проведения профилактической колэктомии у пациентов с АПС, в том числе у детей.

Стоит отметить, что генетико-фенотипическая корреляция активно исследуется не только в контексте взаимосвязи патогенного варианта с тяжестью заболевания [10]. В литературе большое внимание уделяется изучению связи генотипа с риском развития десмоидных опухолей, аденом тонкой кишки, а также таких заболеваний, как врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, рак щитовидной железы и другие [1,11–13]. Кроме того, в ряде исследований была прослежена взаимосвязь генотипа АПС со скоростью прогрессирования полипоза, то есть увеличением количества аденом толстой кишки в динамике, где выявлено, что самая высокая динамика разрастания была связана с патогенным вариантом в кодоне 1309 [14,15]. Российскими учеными, в свою очередь, продемонстрировано отсутствие генетико-фенотипической корреляции у пациентов с АПС. Так,

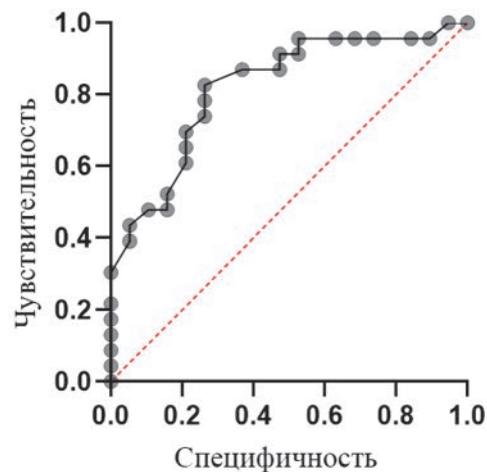


Рисунок 1. ROC-кривая для определения диагностической ценности регрессионной модели

Figure 1. ROC curve to determine the diagnostic value of a regression model

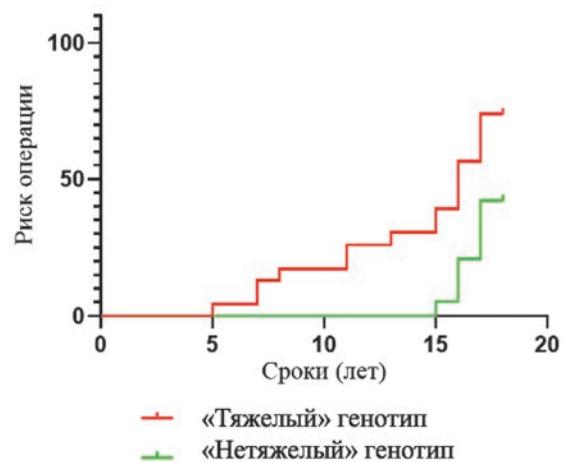


Рисунок 2. Кривая Каплана–Майера демонстрирует кумулятивный риск операции у детей с АПС

Figure 2. The Kaplan–Meier curve demonstrates the cumulative risk of surgery in children with FAP

согласно результатам исследования Цуканова А.С. и соавт., при сравнении среднего возраста установки диагноза КРР у пациентов с локализацией патогенного варианта в кодонах 1309 и 200–300, авторами не было выявлено статически значимой разницы (33 года, против 34 лет) [16]. Вероятно, основываясь на полученных результатах, тяжелая форма АПС исключена из классификации обновленной редакции клинических рекомендаций Ассоциации колопроктологов России [3].

В актуальных обновленных клинических рекомендациях по лечению пациентов с АПС, созданных европейской группой по изучению наследственных опухолей (ЕНТГ), совместно с европейским обществом колопроктологов (ЕССР), в качестве абсолютных показаний к операции выделяются следующие критерии: выявленный или подозреваемый КРР, наличие тяжелых симптомов заболевания, более 1000 аденом толстой кишки, результаты гистологического исследования (выявление ворсинчатой аденомы или дисплазии высокой степени). Также плановое оперативное вмешательство рекомендуется выполнять при выявлении полипов более 10 мм в диаметре, значительном увеличении числа полипов за время наблюдения и выявлении от 100 до 1000 полипов (согласие экспертов 93%). Отдельно отмечено, что пациентам с патогенным вариантом в кодонах 1250–1464 необходимо предложить более раннее проведение колэктомии в связи с манифестацией КРР в ранние сроки [7].

Именно неопределенность в вопросах взаимосвязи генотипа и фенотипа при АПС сподвигла на проведение настоящего исследования с целью анализа взаимосвязи особенностей течения заболевания с генотипом у детей. При этом, согласно полученным результатам, выявлено, что «тяжелый» генотип у детей ассоциирован с проведением более ранней колоноскопии (ОШ: 0,74, 95% ДИ: 0,53–0,94, $p = 0,03$), а также с «ковровым» покрытием аденомами слизистой толстой кишки (ОШ: 8,06, 95% ДИ: 1,71–81,1, $p = 0,04$). Выделение «коврового» покрытия аденомами слизистой оболочки толстой кишки нам представляется более показательным и применимым на практике, чем применимый в зарубежных рекомендациях параметр «более 1000 аденом толстой кишки», так как подсчет полипов при их большом числе не всегда осуществим в условиях большого или «тотального» поражения толстой кишки.

В ходе дополнительного унивариантного анализа было отмечено, что «тяжелый» генотип статистически значимо связан с повышенной вероятностью проведения оперативного вмешательства до достижения 18-летнего возраста (ОШ: 3,9, 95% ДИ: 1,1–15,2, $p = 0,04$), однако этот фактор не подтвердил

свою значимость в ходе множественной логистической регрессии (ОШ: 1,29, 95% ДИ: 0,17–8,39, $p = 0,8$). Следует отметить, что далеко не каждый ребенок с АПС должен быть прооперирован в детском возрасте. Части детей с АПС требуется наблюдение, проведение эндоскопических полипэктомий и наблюдение за иными органами-мишенями, для которых характерно развитие опухолей. Однако существуют клинические ситуации, когда оперативного вмешательства избежать невозможно. Так, в опубликованном ранее ретроспективном исследовании Хабибуллиной Л.Р. и соавт., было продемонстрировано, что количество полипов более 100 в совокупности с наличием клинических проявлений в виде рецидивирующих кишечных кровотечений явились предикторами выполнения операции при АПС в детском возрасте [17]. Кроме того, согласно опубликованным данным, доля прооперированных пациентов из общей выборки не превысила 52%, медиана возраста на момент операции при этом составила 16 (14;17) лет. Сопоставимые данные демонстрируют и зарубежные авторы. Так, в исследовании из авторитетной клиники Св. Марка (Великобритания) было продемонстрировано, что среди пациентов, наблюдавшихся по поводу АПС в детском возрасте, 54% оперированы в возрасте 17 (11–22) лет. Некоторые пациенты с патогенным вариантом в центральном регионе гена АРС (1309) оперированы в возрасте 12 лет [18]. В крупном исследовании из Соединенных Штатов Америки, в котором описаны результаты лечения 428 пациентов с АПС, возраст на момент операции составил 14 (2–21) лет [19]. Исследование из клиники Кливленда, сравнивающее исходы оперативного вмешательства у взрослых и детей (с АПС и ЯК), демонстрирует средний возраст на момент формирования тазового тонкокишечного резервуара в группе детей $13,4 \pm 3,6$ лет, что является наиболее молодым возрастом на момент операции, чем описано ранее в литературе [20].

Общепринятым мнением также является необходимость проведения оперативного вмешательства у пациентов с АПС только в крупных специализированных центрах, обладающих большим опытом в выполнении различных оперативных вмешательств при АПС для минимизации риска послеоперационных осложнений и обеспечения удовлетворительных функциональных результатов и приемлемого качества жизни.

Необходимо отметить, что полученные в ходе данного исследования результаты отражают реальную клиническую практику лечения детей с АПС в нашей стране. «Ковровое» покрытие слизистой оболочки толстой кишки, связанное со специфическим генотипом заболевания, обуславливает более тяжелое течение

заболевания у детей, при котором пациенты обращаются для проведения колоноскопии в связи с жалобами на кишечное кровотечение или боли в животе в более раннем возрасте и чаще подвергаются хирургическому лечению в возрасте до 18 лет. Кроме того, случаи развития КРП до 18 лет, которые, несмотря на свой небольшой процент, но встречаются в нашей практике, вынуждают продолжать поиск показаний к оперативному вмешательству у детей с АПС, устанавливая четкие критерии для выполнения оперативного вмешательства. Результаты данного исследования демонстрируют, что патогенные варианты в гене *APC* могут обуславливать схожее клиническое течение АПС в детском возрасте, однако требуется продолжить набор данных с включением большего числа пациентов. Принимая во внимание эти данные, а также результаты настоящего исследования, мы можем предположить наличие взаимосвязи между генотипом и фенотипом заболевания у детей с АПС. При этом полученные результаты не противоречат данным зарубежных исследований [5,9,21].

Представленное обсервационное исследование, безусловно, имеет ряд ограничений и возможных систематических ошибок, таких как возможная предвзятость исследователей, смещение в результате отбора и анализа материала (например, подсчет полипов), что в совокупности могло повлиять на результат работы. К тому же редкость патологии усложняет набор большого числа пациентов, в связи с чем исследование имеет также ограничение по числу включенных пациентов. Тем не менее, проведенное исследование показало различие значимости патогенных вариантов в зависимости от локализации в гене и их влияние на тактику лечения у детей.

Актуальным вопросом по-прежнему остается создание регистра пациентов с АПС [22]. На наш взгляд, создание общего национального регистра пациентов с АПС поможет осуществлять мониторинг за семьями и вовремя выявлять группу детей, которым может потребоваться колэктомия, а также своевременно передавать пациента для лечения после 18 лет в специализированное учреждение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А. Семейный аденоматоз толстой кишки. *Хирург.* 2017;(3):14–23./ Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., et al. Familial adenomatosis of the colon. *Surgeon.* 2017;3:14–24. (in Russ.).
2. Dittono I, Novielli D, Celiberto F, et al. Molecular Pathways of Carcinogenesis in Familial Adenomatous Polyposis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(6):5687. doi: [10.3390/ijms24065687](https://doi.org/10.3390/ijms24065687)
3. Шельгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Аденоматозный полипозный синд-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, для «тяжелого» генотипа АПС характерны ранний дебют заболевания и возраст начала обследования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Хабибуллина Л.Р., Щербакова О.В.*

Сбор и обработка материалов: *Хабибуллина Л.Р.*

Статистическая обработка: *Хабибуллина Л.Р.*

Написание текста: *Хабибуллина Л.Р., Шубин В.П.*

Редактирование: *Щербакова О.В., Цуканов А.С., Разумовский А.Ю.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Linara R. Khabibullina, Olga V. Shcherbakova*

Collection and processing of the material: *Linara R. Khabibullina*

Statistical processing: *Linara R. Khabibullina*

Writing of the text: *Linara R. Khabibullina, Vitaly P. Shubin*

Editing: *Olga V. Shcherbakova, Alexey S. Tsukanov, Alexander Yu. Razumovsky*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Хабибуллина Линара Радиковна — 0000-0002-1515-0699

Щербакова Ольга Вячеславовна — 0000-0002-8514-3080

Шубин Виталий Павлович — 0000-0002-3820-7651

Разумовский Александр Юрьевич — 0000-0002-9497-4070

Цуканов Алексей Сергеевич — 0000-0001-8571-7462

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Linara R. Khabibullina — 0000-0002-1515-0699

Olga V. Shcherbakova — 0000-0002-8514-3080

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651

Alexander Yu. Razumovsky — 0000-0002-9497-4070

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

ром. *Колопроктология.* 2022;21(2):10–24. doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24) / Shelygin Y.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I., et al. Clinical guidelines. Adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia.* 2022;21(2):10–24. (In Russ). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24)

4. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–263. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435)

5. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of Familial

- Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):428–441. doi: [10.1097/MPG.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002247)
6. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, et al. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:374–378. doi: [10.1016/j.cgh.2006.12.014](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.014)
7. Zaffaroni G, Mannucci A, Koskenvuo L. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), *MutYH*-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *British Journal of Surgery.* 2024;111(5). doi: [10.1093/bjs/znae070](https://doi.org/10.1093/bjs/znae070)
8. Spier I, Yin X, Richardson M, et al. Gene-specific ACMG/AMP classification criteria for germline APC variants: Recommendations from the ClinGenInSiGHT Hereditary Colorectal Cancer/Polyposis Variant Curation Expert Panel. *Genetics in Medicine.* 2024;26:100992. doi: [10.1016/j.gim.2023.100992](https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100992)
9. Aoun RJN, Kalady MF. The importance of genetics for timing and extent of surgery in inherited colorectal cancer syndromes. *Surgical Oncology.* 2022;43:101765. doi: [10.1016/j.suronc.2022.101765](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101765)
10. de Oliveira JC, Viana DV, Zanardo C, et al. Genotype-phenotype correlation in 99 familial adenomatous polyposis patients: A prospective prevention protocol. *Cancer Medicine.* 2019;8(5):2114–2122. doi: [10.1002/cam4.2098](https://doi.org/10.1002/cam4.2098)
11. Shimamoto Y, Takeuchi Y, Ishiguro S, et al. Genotype–phenotype correlation for extracolonic aggressive phenotypes in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Science.* 2023;00:1–11. doi: [10.1111/cas.15945](https://doi.org/10.1111/cas.15945)
12. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., и соавт. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия.* 2015;2(4):384–395. doi: [10.15690/onco.v2.i4.1465](https://doi.org/10.15690/onco.v2.i4.1465) / Kazubskaya T.P, Belev N.F., Kozlova V.M., et al. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria.* 2015;2(4):384–395. (In Russ). doi: [10.15690/onco.v2.i4.1465](https://doi.org/10.15690/onco.v2.i4.1465)
13. Tanaka K, Sato Y, Ishikawa H, et al. Small Intestinal Involvement and Genotype-Phenotype Correlation in Familial Adenomatous Polyposis. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy.* 2022;24(1):26–34. doi: [10.1016/j.tige.2021.10.001](https://doi.org/10.1016/j.tige.2021.10.001)
14. Anele CC, Xiang C, Martin I, et al. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(5):612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
15. Sarvepalli S, Burke CA, Monachese M, et al. Natural history of colonic polyposis in young patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(4):726–733. doi: [10.1016/j.gie.2018.05.021](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.05.021)
16. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Пикунов Д.Ю., и соавт. Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике. *Медицинская генетика.* 2020;19(6):58–59. / Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Pikunov D.Yu., et al. Adenomatous polyposis syndromes: from genetics to clinic. *Medical genetics.* 2020;19(6):58–59. (In Russ).
17. Хабибуллина Л.Р., Разумовский А.Ю., ЩербакOVA О.В. Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей. *Колoproктология.* 2023;22(3):104–109. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109) / Khabibullina L.R., Razumovsky A.Yu., Shcherbakova O.V. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study. *Koloproktologia.* 2023;22(3):104–109. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109)
18. Anele CC, Xiang J, Martin I. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2020;5(71):612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
19. Flahive CB, Onwuka A, Bass LB, et al. Characterizing Pediatric Familial Adenomatous Polyposis in Patients Undergoing Colectomy in the United States. *The Journal of Pediatrics.* 2022;(245):117–122. doi: [10.1016/j.jpeds.2021.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.021)
20. Wu X, Mukewar S, Hammel JP, et al. Comparable Pouch Retention Rate Between Pediatric and Adult Patients After Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouches. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014;8(12):1295–1302. doi: [10.1016/j.cgh.2013.12.012](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.012)
21. Attard TM, Tajouri T, Peterson KD, et al. Familial Adenomatous Polyposis in Children Younger than Age Ten Years: A Multidisciplinary Clinic Experience. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2008;51(2):207–212. doi: [10.1007/s10350-007-9090-6](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9090-6)
22. Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):16–22. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22) / Pikunov D.Yu., Toboeva M.H., Tsukanov A.S. The role of registers of hereditary forms of colorectal cancer in identifying risk groups and improving treatment results. *The Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):16–22. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-87-99>



Возможности компьютерной томографии в оценке качества хирургического лечения у пациентов с опухолями правой половины ободочной кишки

Холева А.А.¹, Агабабян Т.А.¹, Невольских А.А.¹, Авдеенко В.А.¹, Иванов С.А.^{1,3}, Каприн А.Д.^{2,3}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (ул. Маршала Жукова, д. 10, Калужская область, г. Обнинск, 249031, Россия)

²ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (ул. Королева, д. 4, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия)

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: определение возможностей компьютерной томографии (КТ) в оценке длины культы питающих артерий правой половины ободочной кишки с учетом их анатомического расположения относительно верхней брыжеечной вены (ВБВ) для определения уровня перевязки магистральных артерий при правосторонней гемиколэктомии (ПГКЭ) с D2- и D3-лимфодиссекцией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: ретроспективно проанализированы данные 82 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака правой половины ободочной кишки (РППОК) в возрасте от 44–88 лет (медиана 68 лет). Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме ПГКЭ. В 40 случаях хирургическое лечение было выполнено в объеме D2- лимфодиссекции и в 42 случаях — в объеме D3-лимфодиссекции. На дооперационном этапе всем пациентам по данным КТ выполняли оценку расположения подвздошно-ободочной и правой ободочной артерии относительно ВБВ и измерение ожидаемой длины их культей, на послеоперационном этапе — оценку фактической длины культей.

РЕЗУЛЬТАТЫ: изображение культы подвздошно-ободочной артерии при КТ было получено у 76 (92,6%) из 82 пациентов. У 6 пациентов металлическая скобка была установлена по контуру верхней брыжеечной артерии (ВБА), в таких случаях четкого КТ-изображения культы подвздошно-ободочной артерии получено не было, и длина культы расценивалась как 0 мм. Культя правой ободочной артерии определялась у всех пациентов, у которых артерия была выявлена до операции. Вентральное расположение подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ по данным КТ было выявлено у 38 (46,3%) пациентов из 82, дорзальное расположение — у 44 (53,7%) из 82 пациентов. При вентральном расположении подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ у пациентов с D2-лимфодиссекцией медиана фактической длины артерии составила 14,3 мм (8-25,6), с D3-лимфодиссекцией — 7,6 мм (3,3–11,1) ($p = 0,005$). При дорзальном расположении подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ у пациентов с D2-лимфодиссекцией медиана фактической длины артерии составила 8,8 мм (4,9–16,2), с D3-лимфодиссекцией — 3,9 мм (1–6,9) ($p = 0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: фактическая длина культы питающей артерии может стать индикатором уровня перевязки магистральных артерий и косвенно объема лимфодиссекции при ПГКЭ. Необходимы дальнейшие исследования с большим числом наблюдений для подтверждения гипотезы об измерении длины культы питающих артерий как маркере объема выполненной операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак правой половины ободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия, компьютерная томография, культя подвздошно-ободочной артерии

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Холева А.А., Агабабян Т.А., Невольских А.А. Авдеенко В.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Возможности компьютерной томографии в оценке качества хирургического лечения у пациентов с опухолями правой половины ободочной кишки. Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 87–99. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-87-99>

Computed tomography in quality control of surgery for right colon cancer

Anna A. Kholeva¹, Tatev A. Agababian¹, Aleksey A. Nevolskikh¹, Violetta A. Avdeenko¹, Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3}

¹A.Tsyb Medical Radiological Research Centre branch of the Medical Radiological Research Centre (Marshal Zhukov st., 10, Kaluga region, Obninsk, 249031, Russia)

²National Medical Research Radiological Centre (Koroleva st., 4, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia)

³Peoples' Friendship University of Russia, RUDN University (Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 117198, Russia)

ABSTRACT *AIM: to assess the length of the stump of the feeding arteries of the right colon, their anatomical location relative to the superior mesenteric vein (SMV), the level of ligation of the main arteries after right hemicolectomy with D2- and D3-lymphadenectomy.*

PATIENTS AND METHODS: the retrospective study included 82 patients with a histologically confirmed right colon cancer aged 44-88 (mean 68) years. All patients underwent right hemicolectomy. In 40 cases, D2 lymph node dissection was performed, in 42 cases — in D3. Preoperatively, all patients were assessed for the location of the ileocolic and right colon arteries relative to the SMV and the expected length of their stumps was measured by CT. Postoperatively, the actual length of the stumps was assessed.

RESULTS: CT images of the ileocolic artery stump were obtained in 76 (92.6%) of 82 patients. In 6 patients, a metal clips were installed along the contour of the superior mesenteric artery; in such cases, a clear CT image of the stump of the ileocolic artery was not obtained, and the length of the stump was assessed as 0 mm. The stump of the right colic artery was determined in all patients in whom the artery was identified preoperatively. The ventral location of the ileocolic artery relative to the SMV according to CT data was identified in 38 (46.3%) of 82 patients, the dorsal location — in 44 (53.7%) of 82 patients. With the ventral location of the ileocolic artery relative to the SMV in patients with D2, the length of the artery was 14.3 (8-25.6) mm, with D3 — 7.6 (3.3-11.1) mm ($p = 0.005$). With the dorsal location of the ileocolic artery relative to the SMV in patients with D2, the length of the artery was 8.8 (4.9-16.2) mm, with D3 — 3.9 (1-6.9) mm ($p = 0.004$).

CONCLUSION: the actual length of the stump of the feeding artery can become an indicator of the level of ligation of the main arteries and, indirectly, the extent of lymphadenectomy after right hemicolectomy. Further studies with a larger number of cases are needed to confirm the hypothesis for measuring the length of the stump of the feeding arteries as a marker of the extent of the procedure performed.

KEYWORDS: right-sided colon cancer, right hemicolectomy, computed tomography, ileocolic arterial stump

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kholeva A.A., Agababian T.A., Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Computed tomography in quality control of surgery for right colon cancer. *Koloproktologia*. 2024;23(3):87-99. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-87-99>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Холева Анна Андреевна, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Маршала Жукова, д. 10, Калужская область, Обнинск, 249031, Россия; тел.: +7 (499) 199-07-61; e-mail: an.net-07@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Kholeva A.A., A.Tsyb Medical Radiological Research Centre branch of the Medical Radiological Research Centre, Marshal Zhukov st., 10, Kaluga region, Obninsk, 249031, Russia; e-mail: an.net-07@mail.ru

Дата поступления — 05.06.2024

Received — 05.06.2024

После доработки — 28.06.2024

Revised — 28.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно рак толстой кишки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В 2020 году, по данным Globocan IARC, в мире было выявлено более 1,9 млн. случаев заболевания колоректальным раком (КРР), что соответствует третьему месту после рака легкого и рака молочной железы [1]. По данным европейских исследований, на РППОК приходится 30–38% случаев КРР [2,3]. Отмечается, что РППОК ассоциирован с рядом негативных прогностических факторов, таких как пожилой возраст, распространенная стадия процесса и муцинозная структура опухоли, а выживаемость у пациентов с опухолями правой половины ободочной кишки ниже по сравнению с большими раком левой половины ободочной кишки [4,5].

Единственным радикальным методом лечения при РППОК является хирургический. Согласно российским клиническим рекомендациям [6], при локализации опухоли в слепой, восходящей ободочной кишке, печёночном изгибе ободочной кишки и проксимальной трети поперечной ободочной кишки рекомендуется выполнять ПГКЭ или расширенную ПГКЭ. При этом хирургическое лечение осуществляется согласно принципам тотальной мезокOLONэктомии (ТМКЭ), в классическом варианте предложенными Hohenberger для рака ободочной кишки в 2009 году [7]. Современная методика ТМКЭ в европейском понимании основана на прецизионной технике мобилизации толстой кишки, преимущественно, острым путем в пределах существующих эмбриональных слоев в едином футляре с покрывающей ободочную кишку собственной фасцией,

лимфатическими узлами и потенциальными метастазами опухоли с высокой перевязкой питающих сосудов [8]. Метод ТМКЭ вошел в клинические рекомендации по лечению рака ободочной кишки, как в нашей стране, так и в большинстве европейских стран [6,9]. Однако существуют противоречивые мнения относительно объема удаляемых групп лимфоузлов и различия в понимании высокой перевязки сосудов при РППОК.

Количество удаленных лимфатических узлов является важным прогностическим фактором при РППОК [10,11]. Лимфатические узлы ободочной кишки расположены вдоль артерий. Согласно Японской классификации, выделяют три группы регионарных лимфатических узлов ободочной кишки: 1. параколические лимфоузлы вдоль маргинальных сосудов (первого уровня); 2. мезоколические или промежуточные лимфоузлы вдоль питающих сосудов (второго уровня); 3. апикальные лимфоузлы в зоне отхождения питающих сосудов от магистральной артерии (третьего уровня) [12]. Объем D2-лимфодиссекции включает удаление параколических и мезоколических лимфатических узлов, объем D3-лимфодиссекции дополнительно к объему D2-лимфодиссекции включает удаление апикальных лимфатических узлов. В стандартный объем хирургического вмешательства, согласно как российским, так и европейским рекомендациям, входит D2-лимфодиссекция [8,13], тогда как, согласно японским клиническим рекомендациям, необходимо во всех случаях, за исключением I стадии, выполнять D3-лимфодиссекцию [14].

Другим понятием, характеризующим объем операции при раке ободочной кишки, является высокая перевязка сосудов. Существуют различные подходы к выполнению высокой перевязки сосудов при РППОК. Так, в консенсусе 2012 года безопасным считается пересечение питающих сосудов на расстоянии 1 см от магистральной артерии [13]. В консенсусе по РППОК 2022 года говорится о необходимости визуализации ВБВ при выполнении высокой перевязки питающих артерий [8]. В российских рекомендациях при ПГКЭ указана необходимость лигирования у основания подвздошно-ободочной артерии, правой ободочной артерии, а также средней ободочной артерии у основания либо правой ветви средней ободочной артерии [6]. Предположительно, высокая перевязка сосудов сопровождается увеличением числа удаляемых лимфоузлов [7,15], однако следует отметить, что высокая перевязка сосудов и D3-лимфодиссекция подразумевают удаление различного количества жировой клетчатки и, соответственно, различного количества лимфатических узлов [16].

Методом оценки качества выполненной хирургической операции являются данные морфологического

исследования, такие как макроскопическая оценка качества ТМКЭ, включая оценку плоскости и краев резекции, количество удаленных и пораженных лимфатических узлов, которые представляют собой прогностические маркеры локорегионарных рецидивов и прогрессирования заболевания [10,11]. Однако на сегодняшний день нет стандартизированных методов послеоперационной оценки и контроля качества выполнения высокой перевязки питающих артерий. В работе West (2010) был предложен патоморфологический метод оценки резецированных образцов с измерением расстояния между опухолью и точкой перевязки питающих артерий и между стенкой кишки и точкой перевязки питающих артерий [15,17], однако это не отражает напрямую длину остаточной культы питающей артерии [18].

Ранее выполненные исследования показали, что на КТ, спустя месяцы и даже годы после операции, возможна визуализация культы питающего сосуда [18,19]. Таким образом, прижизненное измерение длины оставшейся культы питающего сосуда возможно и может служить ценным индикатором качества объема лимфодиссекции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возможностей КТ в оценке длины культы питающих артерий правой половины ободочной кишки с учетом их анатомического расположения относительно верхней брыжеечной вены (ВБВ) для определения уровня перевязки магистральных артерий при правосторонней гемиколэктомии (ПГКЭ) с D2- и D3-лимфодиссекцией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были ретроспективно проанализированы данные 82 пациентов (45 женщин и 37 мужчин) с гистологически подтвержденным диагнозом РППОК в возрасте от 44 до 88 лет (средний возраст 68 лет). Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме ПГКЭ в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2018 по 2024 гг. При этом 68 пациентам были выполнены лапароскопические операции, 11 пациентам — открытые. В трех случаях потребовалась конверсия доступа. В 40 случаях хирургическое лечение было выполнено в объеме D2 лимфодиссекции и в 42 случаях — в объеме D3 лимфодиссекции.

На дооперационном этапе пациентам была проведена КТ с целью стадирования, на послеоперационном этапе — в рамках мониторинга за опухолевым процессом.

Исследования проводили на компьютерных томографах Optima CT 660 (General Electric, США) и SOMATOM go. TOP (Siemens, Германия). У 4 пациентов дооперационные КТ-данные были предоставлены из других учреждений.

При проведении исследований на компьютерном томографе Optima CT 660 (64-срезовый, General Electric, США) были установлены следующие параметры сканирования: напряжение на трубке 120 kV, сила тока 100–500 mA, время вращения трубки 0,6 секунды, питч 1.375, толщина среза 5 мм. Сканирование выполнялось в нативную, артериальную (30 сек.) и венозную (60–70 сек.). Реконструкция изображений в контрастные фазы выполнялась с толщиной среза 1,25 мм. Обработка полученных изображений выполнена на рабочей станции Advantage Workstation Volume Share 4.6.

При проведении исследований на томографе SOMATOM go. TOP (64/128-срезовый, Siemens, Германия) были установлены следующие параметры сканирования: коллимация 64 × 0.6, напряжение на трубке 120 kV, время вращения трубки 0,6 секунд, питч 1.35. Реконструкция изображений осуществлялась с использованием итеративного алгоритма SAFIRE 3. Сканирование осуществлялось в нативную, артериальную (запуск сканирования с использованием методики Bolus Tracking) и венозную фазы. Реконструкция изображений в контрастные фазы осуществлялась с толщиной среза 1,0 мм. Обработка полученных данных проводилась на рабочей станции Syngo.via.

Введение контрастного вещества выполнялось болюсно с использованием автоматических инжекторов. В качестве контрастных агентов были использованы неионные йодосодержащие контрастные препараты с концентрацией йода 350–370 мг/мл в объеме 1,5–2 мл/кг. Подготовка к исследованию включала в себя пероральный прием рентгеноконтрастного вещества за 12, 6 и 3 часа до исследования. Анализ полученных изображений с целью измерения ожидаемой и фактической длины культы подвздошно-ободочной и правой ободочной артерий выполняли с использованием мультипланарных реконструкций в аксиальной, коронарной, сагиттальной или косой плоскостях и MIP-реконструкций.

Оценку ожидаемой длины культы подвздошно-ободочной и правой ободочной артерии на дооперационном этапе проводили в зависимости от расположения артерий относительно ВБВ. При вентральном расположении подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ ожидаемую длину культы артерии измеряли как расстояние от устья артерии до медиального контура вены, при дорзальном расположении — как расстояние от устья артерии до латерального контура

вены. Также при вентральном расположении правой ободочной артерии относительно ВБВ ожидаемую длину культы артерии измеряли как расстояние от устья артерии до медиального контура вены, при дорзальном расположении — как расстояние от устья артерии до латерального контура вены (Рис. 1).

Измерение фактической длины культы артерии выполняли на основании послеоперационных КТ-данных. В случае перевязки артерий с использованием металлических скобок измерение осуществляли от устья артерии до металлической скобки. При отсутствии металлической скобки выполнялось измерение культы артерии на всем видимом протяжении. В случаях затруднения идентификации культы артерии осуществлялось сравнение с дооперационными снимками.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета IBM SPSS Statistics 27 (Armonk, NY: IBM Corp.). Для проверки на принадлежность наблюдаемой выборки нормальной генеральной совокупности был использован критерий Шапиро–Уилка. Для проверки различий между ожидаемой и фактической длинами культы подвздошно-ободочной и правой ободочной артерий использован Т-критерий Уилкоксона, для оценки различий между фактической длиной культы подвздошно-ободочной артерии при различном расположении артерии относительно ВБВ и для оценки различий между фактической длиной культы подвздошно-ободочной артерии при лапароскопических и открытых операциях — тест U-критерий Манна–Уитни с определением значения интеграла вероятности (*p*-значение). При оценке связей между фактической длиной культы подвздошно-ободочной артерии, объемом кровопотери во время операции, длительностью операции и количеством койко-дней, а также между фактической длиной культы подвздошно-ободочной артерии и количеством исследованных лимфоузлов использован тест ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий между длиной культы подвздошно-ободочной артерии и наличием осложнений использован критерий χ^2 с последующим определением значения интеграла вероятности (*p*-значение). Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе распределение опухолей по локализациям было следующим: рак слепой кишки — 29 пациентов, рак восходящего отдела ободочной кишки — 31 пациент, рак печеночного изгиба толстой кишки — 12 пациентов, рак поперечно-ободочной кишки — 10 пациентов.

Вентральное расположение подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ по данным КТ было выявлено у 38 (46,3%) из 82 пациентов, дорзальное расположение — у 44 (53,7%, 44/82). Полученные результаты полностью подтверждены интраоперационными данными. Оценка фактической длины культи подвздошно-ободочной артерии проводилась по данным первого

послеоперационного КТ-исследования, в среднем, через 5,6 месяца после операции. У 11 (13,6%, 11/82) пациентов анализ проводился по данным КТ, выполненной с 2 по 10 сутки после операции с целью диагностики послеоперационных осложнений. У 47 (57,3%, 47/82) пациентов в базе Центра были представлены повторные КТ-исследования, при этом

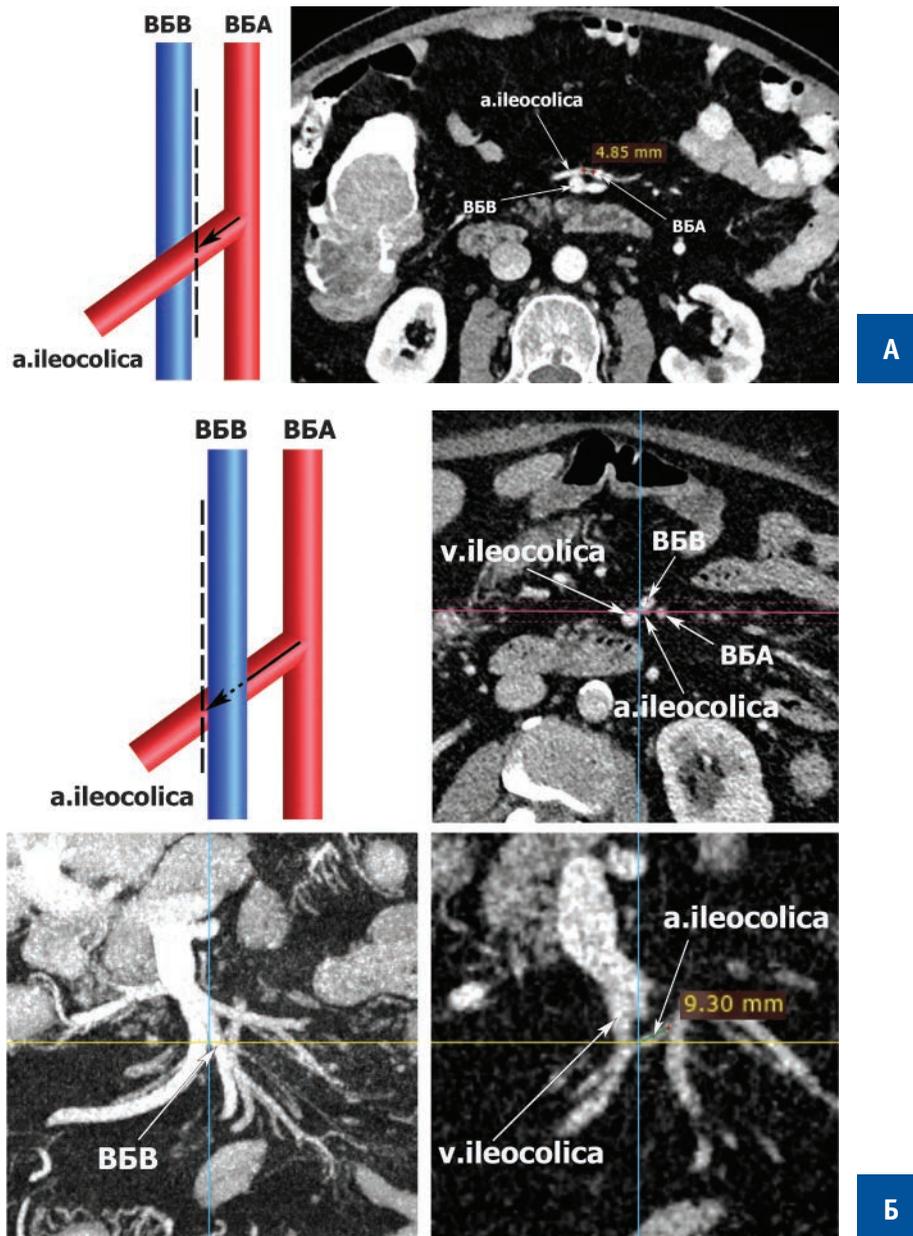


Рисунок 1. А) Измерение ожидаемой длины культи подвздошно-ободочной артерии по данным КТ при ее вентральном расположении относительно ВБВ (аксиальная реконструкция); Б) Измерение ожидаемой длины культи подвздошно-ободочной артерии по данным КТ при ее дорзальном расположении относительно ВБВ (аксиальная, МIP- и коронарная реконструкции). ВБВ — верхняя брыжеечная вена, ВБА — верхняя брыжеечная артерия, a.ileocolica — подвздошно-ободочная артерия

Figure 1. А) Measurement of the expected stump length of the of the ileocolic artery according to CT data with the ventral location of the artery relative to the SMV (axial plane); Б) Measurement of the expected stump length of the of the ileocolic artery according to CT data with the dorsal location of the artery relative to the SMV (axial plane, MIP, coronal plane)

у 9 человек срок повторных КТ-исследований превышал 3 года. В среднем срок проведения КТ, с учетом повторных исследований составил 1 год 2 месяца. Металлические клипсы в культе подвздошно-ободочной артерии были визуализированы у 66 (80,5%, 66/82) пациентов. Как правило, культя подвздошно-ободочной артерии в венозную фазу исследования визуализировалась в виде мягкотканого тяжа с неровными контурами, соответствующему ходу артерии на дооперационной КТ (Рис. 2). У 6 пациентов металлическая скобка была установлена по контуру

ВБА, в таких случаях четкого КТ-изображения культы подвздошно-ободочной артерии получено не было, и длина культы расценивалась как 0 мм. Таким образом, изображение культы подвздошно-ободочной артерии при КТ было получено у 76 (92,6%) из 82 пациентов. У всех пациентов, имеющих изображение культы подвздошно-ободочной артерии по данным КТ, при оценке данных повторных послеоперационных исследований, в том числе выполненных более чем через 3 года после операции, было получено изображение культы артерии, при этом в динамике

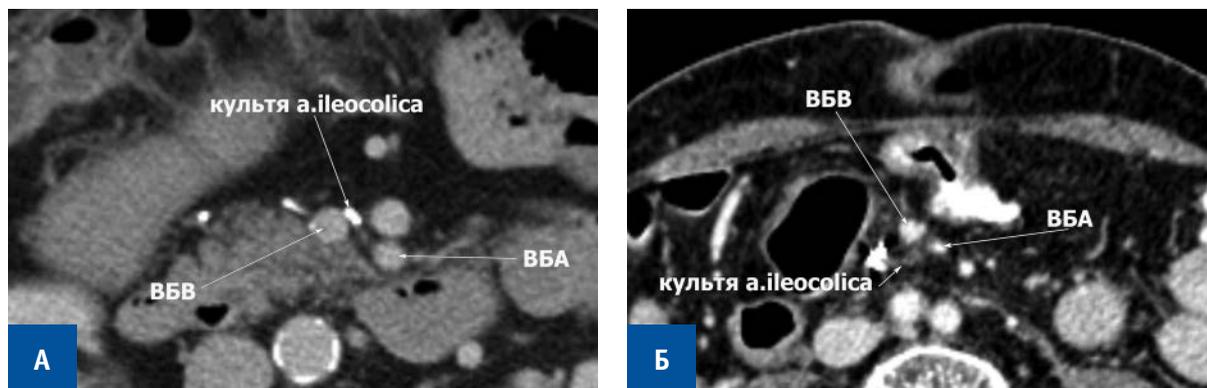


Рисунок 2. А) КТ — изображение культы подвздошно-ободочной артерии при вентральном расположении артерии относительно ВБВ (аксиальная реконструкция); Б) КТ — изображение культы подвздошно-ободочной артерии при дорзальном расположении артерии относительно ВБВ (аксиальная реконструкция). ВБВ — верхняя брыжеечная вена, ВБА — верхняя брыжеечная артерия, а.ileocolica — подвздошно-ободочная артерия

Figure 2. А) CT image of the stump of the ileocolic artery with the artery located ventrally relative to the SMV (axial plane); Б) CT image of the stump of the ileocolic artery with the artery located ventrally relative to the SMV (axial plane)

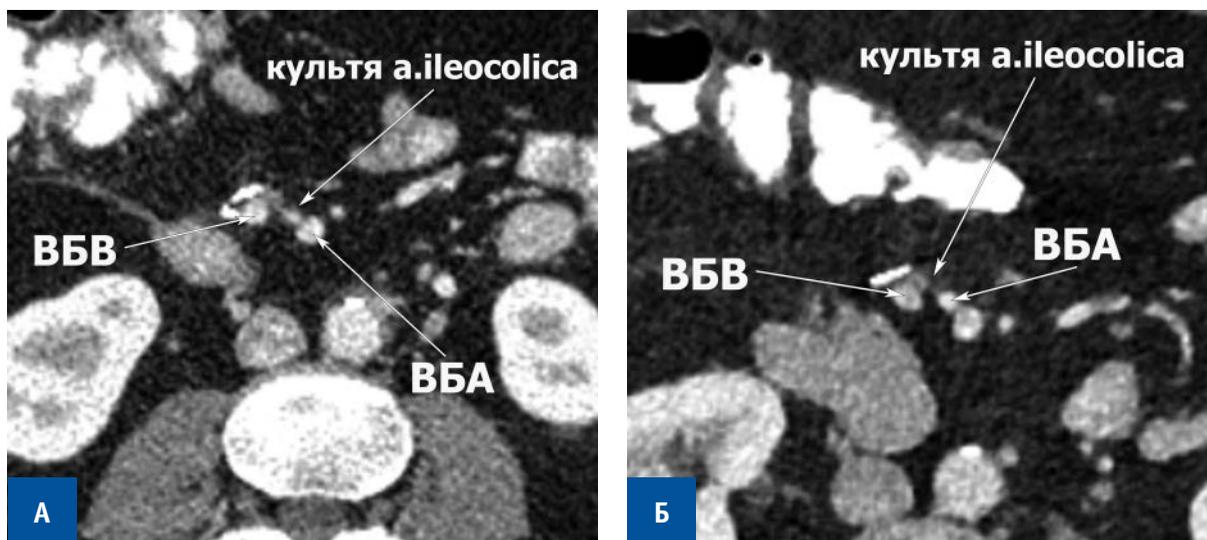


Рисунок 3. Изменение вида культы подвздошно-ободочной артерии при КТ-исследованиях в динамике. А) КТ-исследование через 1 месяц после операции. Культя артерии визуализируется в виде тяжа с неровными контурами (аксиальная реконструкция); Б) КТ-исследование через 1 год 8 месяцев после операции. В динамике отмечается уменьшение толщины культы подвздошно-ободочной артерии и повышение чёткости ее контуров (аксиальная реконструкция). ВБВ — верхняя брыжеечная вена, ВБА — верхняя брыжеечная артерия, а.ileocolica — подвздошно-ободочная артерия

Figure 3. Change in the appearance of the stump of the ileocolic artery on CT in dynamics. А) CT 1 month after surgery. The artery stump is visualized as a fibrotic line with fuzzy contours (axial plane); Б) CT 1 year 8 months after surgery. In dynamics, there is a decrease of the thickness of the stump of the ileocolic artery and an increase in the clarity of its contours (axial plane)

Таблица 1. Сравнение ожидаемой и фактической длин культи подвздошно-ободочной артерии при ее вентральном и дорзальном расположении**Table 1.** Comparison of the expected and actual lengths of the stump of the ileocolic artery with its ventral and dorsal location

Расположение а. ileocolica относительно ВБВ	Объем лимфодиссекции	Ожидаемая длина культи а. ileocolica, мм	Фактическая длина культи а. ileocolica, мм	p
Вентральное (n = 38)		2,7 (1,0–5,5)	10,0 (6,7–21,3)	< 0,001
	D2 (n = 22)	2,6 (1–4,9)	14,3 (7,9–25,5)	< 0,001
	D3 (n = 16)	2,8 (1,4–6,8)	7,6 (3,2–11,1)	0,47
Дорзальное (n = 44)		8,5 (6,7–11,7)	6,0 (2,0–11,2)	0,65
	D2 (n = 18)	10,3 (6,9–12,9)	8,8 (4,9–16,2)	0,727
	D3 (n = 26)	7,9 (6,4–10,3)	3,9 (1–6,8)	0,004

у ряда пациентов отмечалось уменьшение ее ширины и повышение четкости наружных контуров (Рис. 3). Распределение полученных данных ожидаемой и фактической длин культи подвздошно-ободочной артерии при вентральном и дорзальном расположении артерии представлено на рисунке 4. Медиана ожидаемой длины культи подвздошно-ободочной артерии при ее вентральном расположении относительно ВБВ составила 2,7 мм (1,0–5,5 мм), медиана фактической длины культи артерии — 10,0 (6,7–21,3 мм) ($p < 0,001$). Медиана ожидаемой длины культи подвздошно-ободочной артерии при ее дорзальном расположении относительно ВБВ составила 8,5 мм (6,7–11,7 мм), медиана фактической длины культи артерии — 6,0 мм (2,0–11,2 мм), ($p = 0,650$). При этом были отмечены статистически значимые различия при сравнении ожидаемой и фактической длин культи подвздошно-ободочной артерии у пациентов

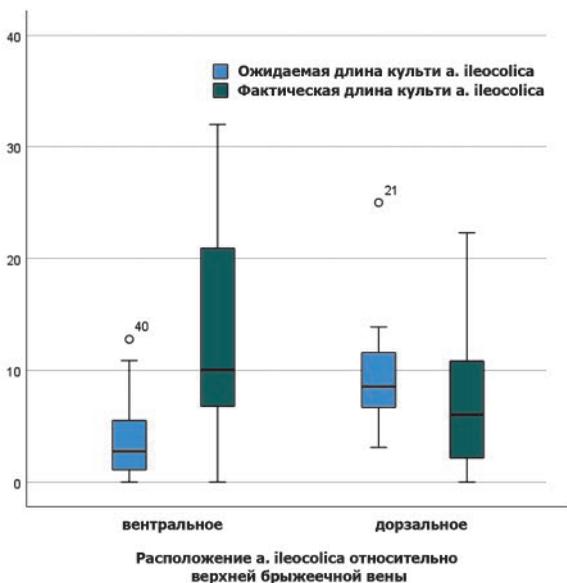
с вентральным расположением артерии при D2-лимфодиссекции и у пациентов с дорзальным ходом артерии при D3-лимфодиссекции (Табл. 1).

Распределение данных о фактической длине подвздошно-ободочной артерии в зависимости от ее расположения от ВБВ в группах пациентов с D2- и D3-лимфодиссекцией представлено на рисунках 5 и 6. При вентральном расположении подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ у пациентов с D2-лимфодиссекцией медиана фактической длины артерии составила 14,3 мм (8–25,6 мм), с D3-лимфодиссекцией — 7,6 мм (3,3–11,1 мм) ($p = 0,005$). При дорзальном расположении подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ у пациентов с D2-лимфодиссекцией медиана фактической длины артерии составила 8,8 мм (4,9–16,2 мм), с D3-лимфодиссекцией — 3,9 мм (1–6,9 мм) ($p = 0,004$).

В группе пациентов с вентральным расположением подвздошно-ободочной артерии медиана фактической длины культи артерии при лапароскопических операциях составила 10,9 мм (6,6–20,9 мм), при открытых операциях — 9 мм (7,9–27,4) ($p = 0,6$). У пациентов с дорзальным расположением подвздошно-ободочной артерии медиана фактической длины культи артерии при лапароскопических операциях составила 5,3 мм (1,7–10,9 мм), при открытых операциях — 6,6 мм (5,4–11,6) ($p = 0,5$).

Правая ободочная артерия, самостоятельно отходящая от ВБА, была выявлена по данным КТ у 18 (21,9%) из 82 пациентов. Вентральное расположение правой ободочной артерии относительно ВБВ отмечено у 16 из 18 пациентов (88,9%), дорзальное расположение — у 2 (11,1%, 2/18). Полученные результаты полностью подтверждены интраоперационными данными. При вентральном расположении артерии относительно ВБВ медиана ожидаемой длины культи правой ободочной артерии составила 5,2 мм (0–8,3 мм), медиана фактической длины культи артерии — 18,1 (2,9–29 мм) ($p = 0,33$). При дорзальном расположении правой ободочной артерии оценка не проводилась ввиду малого числа наблюдений.

Нами была выявлена слабая обратная корреляция ($-0,24$) между длиной культи подвздошно-ободочной

**Рисунок 4.** Распределение данных ожидаемой и фактической длин культи подвздошно-ободочной артерии при вентральном и дорзальном расположении артерии.**Figure 4.** Distribution of data on the expected and actual lengths of the stump of the ileocolic artery with the ventral and dorsal location of the artery

артерии и количеством исследованных после операции лимфатических узлов ($p = 0,035$) (Рис. 7).

При анализе связей между фактической длиной культи подвздошно-ободочной артерии, объемом кровопотери во время операции, временем операции и количеством койко-дней была выявлена умеренная обратная корреляция ($-0,357$) между фактической длиной культи артерии и временем операции, при этом, чем короче длина культи артерии, тем дольше время операции ($p < 0,001$).

При оценке послеоперационных осложнений, согласно классификации Clavien–Dindo, их общая частота

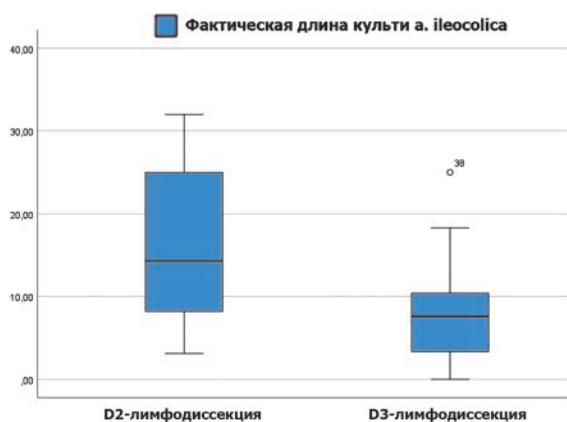


Рисунок 5. Распределение данных фактической длины культи подвздошно-ободочной артерии при ее вентральном расположении относительно ВБВ в группах пациентов с D2- и D3-лимфодиссекцией

Figure 5. Distribution of data on the actual length of the stump of the ileocolic artery with its ventral location relative to the SMV in groups of patients with D2- and D3-lymphadenectomy

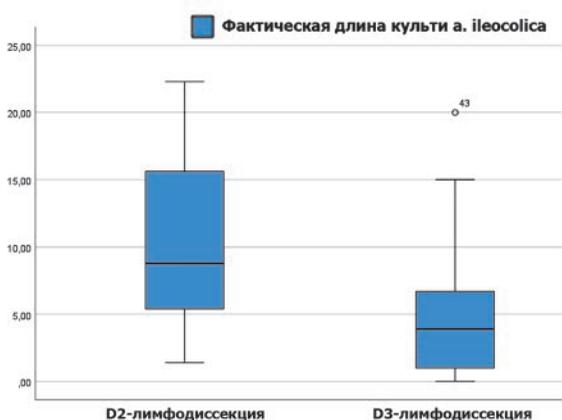


Рисунок 6. Распределение данных фактической длины культи подвздошно-ободочной артерии при ее дорзальном расположении относительно ВБВ в группах пациентов с D2- и D3-лимфодиссекцией

Figure 6. Distribution of data on the actual length of the stump of the ileocolic artery when it is located dorsally relative to the SMV in groups of patients with D2- and D3 lymphadenectomy

составила 24,4% (20 из 82 пациентов). Осложнения I степени зафиксированы у 14 (17%) пациентов из 82, II степени — у одного пациента (1,2%, 1/82), III степени — у 5 пациентов (6,1%, 5/82). Осложнений IV–V степени зафиксировано не было. Осложнения были обусловлены, преимущественно, изменениями в области послеоперационной раны (5 пациентов) и кишечной непроходимостью (5 пациентов). Кроме того, были выявлены осложнения: в виде перфорации тонкой кишки в сочетании с перитонитом, послеоперационным панкреатитом и анемией тяжелой степени (1), подкожной эвентрации петли тонкой кишки в дренажное отверстие (1), тромбогенного состояния (1), в виде сочетания наружного дуоденального свища, острого послеоперационного панкреатита и острой постгеморрагической анемии (1), острого послеоперационного панкреатита (1), участков скопления жидкости в области корня брыжейки тонкой кишки и по ходу передней ренальной фасции справа (1), анемии (1), кровотечения в области брыжейки толстой кишки и паранефральной клетчатки в ложе удаленной опухоли (1).

При статистическом анализе нами была оценена взаимосвязь между наличием/отсутствием осложнений (осложнения I–III степени были объединены) и фактической длиной культи подвздошно-ободочной артерии, при этом пациенты были разделены на группы в зависимости от длины культи артерии: 0–2 мм, 2–5 мм, 5–10 мм и более 10 мм. При сравнении фактической длины культи подвздошно-ободочной артерии и наличием осложнений согласно классификации Clavien–Dindo были выявлены статистически значимые различия. Следует отметить, что наиболее часто осложнения наблюдались в группе пациентов с фактической длиной культи подвздошно-ободочной артерии менее 2 мм (Табл. 2). В структуре осложнений пациентов с длиной культи менее 2 мм осложнения I степени составили 75% (3 — изменения в области послеоперационной раны, 3 — динамическая кишечная непроходимость), III степени — 25% (1 — перфорация, перитонит, панкреатит, анемия тяжелой степени; 1 — подкожная эвентрация петли тонкой кишки в дренажное отверстие).

Повреждение ствола Генле во время операции было зафиксировано у 1 (1,2%) пациента из 82 с фактической длиной культи подвздошно-ободочной артерии 2,1 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТМКЭ оказалась надежным методом стандартизации хирургического лечения при раке ободочной кишки, однако в отношении высокой перевязки сосудов

Таблица 2. Количество осложнений у пациентов в группах с различной фактической длиной культи подвздошно-ободочной артерии**Table 2.** The number of complications in patients in groups with different actual lengths of the ileocolic artery stump

		Фактическая длина культи подвздошно-ободочной артерии				Всего
		менее 2 мм	от 2 до 5 мм	от 5 до 10 мм	более 10 мм	
Осложнения	нет	5 8,1%	10 16,1%	21 33,9%	26 41,9%	62 100,0%
	есть	8 40,0%	3 15,0%	4 20,0%	5 25,0%	20 100,0%
Всего		13 15,9%	13 15,9%	25 30,5%	31 37,8%	82 100,0%

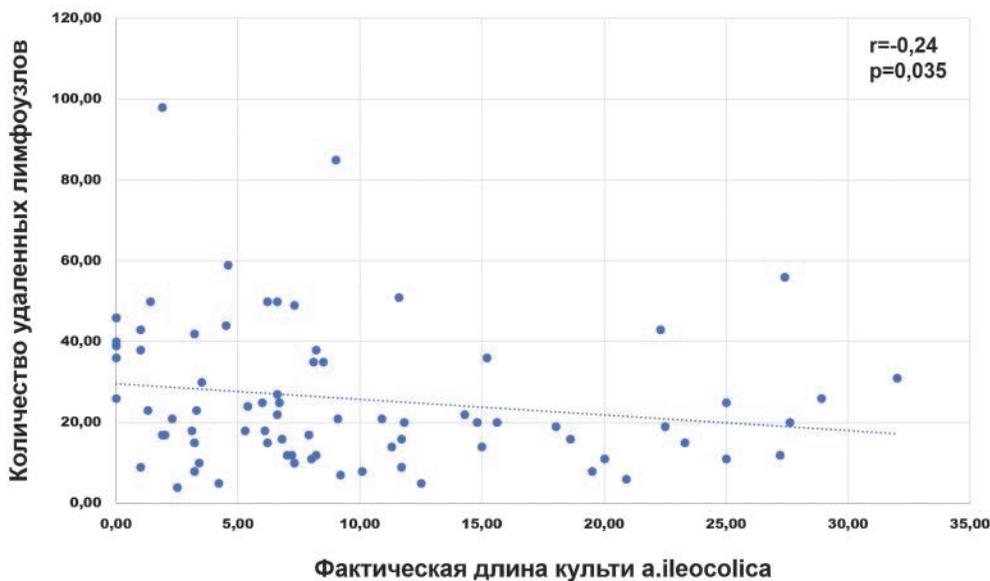
и оптимального объема лимфодиссекции при РППОК ведутся дебаты. В крупных исследованиях по D3-лимфодиссекции поражение апикальных лимфатических узлов составляет до 5% [20–22]. При этом, по данным Spasojevič et al., количество удаленных лимфоузлов значимо выше при дорзальном расположении подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ, чем при вентральном, что подчеркивает необходимость адаптации высокой перевязки сосудов к этим анатомическим вариантам [23].

Полученные нами результаты относительно анатомии подвздошно-ободочной и правой ободочной артерий соответствуют данным литературы. В крупнейшем метаанализе, опубликованном Negroi, вентральное расположение подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ было выявлено в 42,6% случаев, дорзальное расположение подвздошно-ободочной артерии относительно ВБВ — в 57,4% случаев, вентральное расположение правой ободочной артерии

относительно ВБВ — в 89,4% случаев, дорзальное расположение правой ободочной артерии относительно ВБВ — в 10,6% случаев. Правая ободочная артерия, самостоятельно отходящая от ВБА, присутствует примерно у 23,8–43% пациентов и практически всегда располагается вентральнее ВБВ [19,24].

С момента первой публикации, посвященной оценке уровня перевязки сосудов после ПГКЭ, по данным КТ прошло более 10 лет, однако зарубежные работы на эту тему немногочисленны, а отечественные публикации, насколько нам известно, отсутствуют.

В нашем исследовании культи подвздошно-ободочной была визуализирована у всех пациентов, за исключением случаев локализации хирургической скобки по контуру ВБА. Культи правой ободочной артерии определялась у всех пациентов, у которых артерия была выявлена до операции. В том числе, изображение культи питающей артерии было получено при повторных КТ-исследованиях, выполненных,

**Рисунок 7.** Оценка корреляционной связи между длиной культи подвздошно-ободочной артерии и количеством удаленных лимфоузлов**Figure 7.** Assessment of the correlation between the length of the stump of the ileocolic artery and the number of removed lymph nodes

в среднем, более чем через год после операции. Мы не оценивали количественно параметры культи питающей артерии в динамике, однако, у ряда пациентов было отмечено уменьшение ее ширины и большая четкость контуров при повторных исследованиях. В этой связи представляется интересным исследование Munkendal (2019), в котором выполнялось сравнение длины культи подвздошно-ободочной артерии через 2 дня и через 1 год после операции у пациентов с опухолями правой и левой половины ободочной кишки. Через год после операции культя сосуда была визуализирована в 81% случаев (38 из 47 пациентов). По виду культи артерии были разделены на три группы: нормальный сосуд, тромбированный сосуд и фиброзная линия. Приблизительно в трети случаев культя классифицировалась как тромбированный сосуд или фиброзная линия и в этих группах длина культи через 1 год после операции была приблизительно на 13% меньше, чем через 2 дня после операции [25].

Следует отметить, что, по нашему мнению, наличие металлических скобок в культе артерии облегчает ее идентификацию, несмотря на наличие артефактов. При отсутствии металлических скобок возникают трудности с идентификацией дистальной точки культи артерии, что затрудняет ее измерение.

В работах, касающихся оценки ожидаемой и фактической длин культи питающей артерии, измерение ожидаемой длины культи проводят от места начала до правого контура ВБВ, что соответствует D2-лимфодиссекции [19,26,27]. Особенностью нашего исследования является выполнение измерения ожидаемой длины культи подвздошно-ободочной артерии в зависимости от хода артерии относительно ВБВ. При выполнении ТМКЭ с высокой перевязкой подвздошно-ободочной артерии обработку последней выполняют с учетом ее расположения по отношению к ВБВ: при заднем — по латеральному, при вентральном — по медиальному ее краю. В нашей работе медиана ожидаемой длины культи подвздошно-ободочной артерии (2,7 мм) при ее вентральном расположении была значимо меньше фактической (10 мм) ($p < 0,001$). При дорзальном расположении артерии медиана ожидаемой длины культи (8,5 мм) была больше фактической (6,0 мм), что, вероятно, связано с тракцией артерии на операции при ее клипировании, однако различия не были статистически значимы ($p = 0,650$). Кроме того, нами были выявлены статистически значимые различия при сравнении ожидаемой и фактической длин культи подвздошно-ободочной артерии при D2-лимфодиссекции у пациентов с вентральным расположением артерии ($p < 0,001$) и при D3-лимфодиссекции у пациентов с дорзальным расположением артерии ($p < 0,004$). При сравнении

ожидаемой и фактической длин культи правой ободочной артерии значимых различий выявлено не было.

Нами также было выполнено сравнение фактической длины культи подвздошно-ободочной артерии при ее вентральном и дорзальном расположении относительно ВБВ в группах с D2- и D3-лимфодиссекцией. Фактическая длина культи подвздошно-ободочной артерии была значимо короче у пациентов с D3-лимфодиссекцией как при вентральном (7,6 мм), так и дорзальном расположении артерии относительно ВБВ (3,9 мм) по сравнению с пациентами с D2-лимфодиссекцией (14,3 мм и 8,8 мм, соответственно). В ранее опубликованных работах фактическая длина культи подвздошно-ободочной артерии после стандартной ПГКЭ составила, в среднем, 28 мм и была больше ожидаемой (14,4–18,1) [19,26]. Таким образом, фактическая длина культи подвздошно-ободочной артерии в нашем исследовании была меньше как для пациентов с D3-, так и D2-лимфодиссекцией. В работе Livadaru (2019), фактическая длина культи подвздошно-ободочной артерии у пациентов после ТМКЭ с высокой перевязкой сосудов составила $16,97 \pm 4,77$ мм, после стандартного хирургического вмешательства — $49,93 \pm 20,29$ мм [27].

При сравнении данных фактической длины культи подвздошно-ободочной артерии при лапароскопических и открытых операциях, ее медиана была сопоставима и при вентральном расположении артерии (10,9 мм и 9 мм, соответственно), и при ее дорзальном расположении (5,3 мм и 6,6 мм). Полученные результаты не были статистически значимы в обеих группах. Похожие результаты были получены в исследовании Lygre K.B. (2024): при анализе данных 20 пациентов не было выявлено статистически значимых различий при сравнении длины культи подвздошно-ободочной артерии при открытых и лапароскопических операциях (в среднем, 4,1 мм, $p = 0,996$) [28].

В ряде зарубежных работ выполнялось сравнение длины культи питающей артерии с количеством лимфоузлов и данными плоскости резекции патоморфологического препарата. В исследовании Spasojevič (2011) не было выявлено значимых различий между фактической длиной культи подвздошно-ободочной артерии и количеством удаленных лимфатических узлов [26]. В работе Kaye (2015) была выявлена значительная вариабельность в длине фактической культи подвздошно-ободочной артерии, и эти результаты коррелировали с патологоанатомическими данными классификации пострезекционных препаратов, которые показали большие различия в плоскости и объеме хирургической резекции при РППОК [19]. В ранее отмеченной работе Livadaru (2019) в группе пациентов после ТМКЭ с высокой перевязкой сосудов

среднее количество выделенных лимфоузлов составило $34,83 \pm 16,75$ мм, и была выявлена обратная корреляция средней степени ($-0,40$) с фактической длиной культи артерии ($p = 0,032$). Аналогично, значимость сохранялась для длины резецированного образца с умеренной обратной корреляцией ($0,44$); при этом, чем больше длина образца, тем короче длина культи ($p = 0,016$) [27].

На сегодняшний день только в одном исследовании была выявлена зависимость между длиной культи питающей артерии и риском локорегионарного рецидива при раке ободочной кишки. В исследовании Livadaru (2022), была разработана шкала послеоперационной оценки качества для прогнозирования риска локорегионарного рецидива у пациентов с опухолями толстой кишки, в том числе, включающая данные о фактической длине культи питающей артерии. Было выявлено, что пациенты с локорегионарными рецидивами имели значимо большую длину культи питающей артерии ($50,77 \pm 28,5$ мм) по сравнению с пациентами без рецидива ($45,59 \pm 28,1$ мм) ($p < 0,001$) [29].

Нами была впервые выполнена оценка осложнений в зависимости от длины культи подвздошно-ободочной артерии в зависимости от уровня лимфодиссекции и расположения сосудов по отношению к ВБВ. В нашем исследовании наибольшее число осложнений было зафиксировано в группе пациентов с длиной культи подвздошно-ободочной артерии менее 2 мм. В исследованиях, в которых сравнивали ТКМЭ со стандартной хирургией, было отмечено большее число осложнений при ТКМЭ [30,31]. Диссекция у корня верхней брыжеечной артерии представляет опасность повреждения чревных нервов, что приводит к рефрактерной диарее [30]. С центральным лигированием сосудов коррелирует значительно большее количество повреждений селезенки и ВБВ [31], а высокая вариабельность венозных коллатералей, образующих желудочно-ободочный ствол Генле, увеличивает риск геморрагий [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение длины культи питающей артерии при КТ является простым и воспроизводимым инструментом оценки качества проведенного хирургического лечения. Полученные нами данные говорят о целесообразности оценки длины культи подвздошно-ободочной артерии в зависимости от ее расположения относительно ВБВ, что учитывает особенности обработки артерии во время операции. В нашем исследовании длина культи подвздошно-ободочной артерии, измеренная при КТ была значимо короче

у пациентов в группе с D3-лимфодиссекцией по сравнению с группой пациентов с D2-лимфодиссекцией, что подтверждает предположение о том, что фактическая длина культи может стать индикатором уровня перевязки магистральных артерий и, косвенно, объема лимфодиссекции при ПГКЭ. Необходимы дальнейшие исследования с большим числом наблюдений для подтверждения гипотезы об измерении длины культи питающих артерий как маркера объема выполненной операции, а также определения значимости этих данных в онкологической хирургии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор материала исследования, статистическая обработка данных, аналитика, написание статьи: Холева А.А.

Разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи: Невольских А.А.

Анализ научной работы, написание статьи: Агабабян Т.А.

Сбор материала исследования: Авдеенко В.А.

Анализ научной работы, рецензирование: Иванов С.А., Каприн А.Д.

AUTHORS CONTRUBUTION

Collection and processing of the material, statistical processing, writing of the text: Anna A.Kholeva

Concept and design of the study, analysis of the study, writing of the text: Aleksey A. Nevolskikh

Analysis of the study, writing of the text: Tatev A. Agababian

Collection and processing of the material: Violetta A. Avdeenko

Analysis of the study, editing: Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Холева А.А. — научный сотрудник отделения лучевой диагностики МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID 0000-0003-3635-8162

Агабабян Т.А. — к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID 0000-0002-9971-3451

Невольских А.А. — д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID 0000-0001-5961-2958

Авдеенко В.А. — клинический ординатор МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ

радиологии» Минздрава России, Обнинск; ORCID 0000-0002-2678-016X

Иванов С.А. — д.м.н., член-корреспондент РАН, директор МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН, Москва; ORCID 0000-0001-7689-6032

Каприн А.Д. — д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, член Президиума РАН, член Президиума РАО Заслуженный врач России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

Обнинск, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН; ORCID 0000-0001-8784-8415

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Anna A. Kholeva — 0000-0003-3635-8162

Tatev A. Agababian — 0000-0002-9971-3451

Aleksey A. Nevolskikh — 0000-0001-5961-2958

Violetta A. Avdeenko — 0000-0002-2678-016X

Sergey A. Ivanov — 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin — 0000-0001-8784-8415

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_population.aspx International Agency for Research on Cancer [Electronic resource] http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_population.aspx
- Hemminki K, Santi I, Weires M, et al. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer*. 2010 Dec 21;10:688. doi: [10.1186/1471-2407-10-688](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-688) PMID: 21176147; PMCID: PMC3022888
- Mangone L, Pinto C, Mancuso P, et al. Colon cancer survival differs from right side to left side and lymph node harvest number matter. *BMC Public Health*. 2021;21:906. doi: [10.1186/s12889-021-10746-4](https://doi.org/10.1186/s12889-021-10746-4)
- Wang CB, Shahjehan F, Merchea A, et al. Impact of tumor location and variables associated with overall survival in patients with colorectal Cancer: a Mayo Clinic Colon and Rectal Cancer registry study. *Front Oncol*. 2019;9:76. doi: [10.3389/fonc.2019.00076](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00076)
- Warschkow R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I-III colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16(1):554. doi: [10.1186/s12885-016-2412-0](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2412-0)
- Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки. [Электронный ресурс]. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3 / Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Colon cancer. [Electronic resource]. Rubricator of clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3 (in Russ.).
- Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009 May;11(4):354–64; discussion 364–5. doi: [10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x) Epub 2009 Nov 5. PMID: 19016817;
- Tejedor P, Francis N, Jayne D, et al. Consensus statements on complete mesocolic excision for right-sided colon cancer—technical steps and training implications. *Surg Endosc*. 2022;36:5595–5601. doi: [10.1007/s00464-021-08395-0](https://doi.org/10.1007/s00464-021-08395-0)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 3.2023 — September 21, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291–1305. doi: [10.1016/j.annonc.2020.06.022](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022) Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383
- Benz S, Tannapfel A, Tam Y, et al. Proposal of a new classification system for complete mesocolic excision in right-sided colon cancer. *Tech Coloproctol*. 2019;23:251–257. doi: [10.1007/s10151-019-01949-4](https://doi.org/10.1007/s10151-019-01949-4)
- Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015;20:207–239. doi: [10.1007/s10147-015-0801-z](https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z)
- Sondenaa K, Quirke P, Hohenberger W, et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:419–428. PMID: 24477788. doi: [10.1007/s00384-013-1818-2](https://doi.org/10.1007/s00384-013-1818-2)
- Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1–42. doi: [10.1007/s10147-019-01485-z](https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z)
- West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010;28:272–278 PMID: 19949013. doi: [10.1200/JCO.2009.24.1448](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1448)
- Туктагулов Н.В., Сушков О.И., Муратов И.И., и соавт. Выбор объема лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки (обзор литературы). *Колопроктология*. 2018;(3):84–93. doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-3-84-93](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-84-93) /Tuktagulov N.V., Sushkov O.I., Muratov I.I., et al. The choice of the volume of lymph node dissection in cancer of the right half of the colon (literature review). (review). *Koloproktologia*. 2018;(3):84–93. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2018-0-3-84-93](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-84-93)
- West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol*. 2012;30:1763–1769 [PMID: 22473170] doi: [10.1200/JCO.2011.38.3992](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.3992)
- Munkedal DLE, Rosenkilde M, Nielsen DT, et al. Radiological and pathological evaluation of the level of arterial division after colon cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2017 Jul;19(7):0238–0245. doi: [10.1111/codi.13756](https://doi.org/10.1111/codi.13756) PMID: 28590033.
- Kaye TL, West NP, Jayne DG, et al. CT assessment of right colonic arterial anatomy pre and post cancer resection — a potential marker for quality and extent of surgery? *Acta Radiol*. 2016 Apr;57(4):394–400. doi: [10.1177/0284185115583033](https://doi.org/10.1177/0284185115583033) Epub 2015 May 4. PMID: 25940063.
- Kanemitsu Y, Komori K, Kimura K, et al. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(7):815–24. doi: [10.1097/DCR.0b013e3182919093](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182919093)

21. Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K, et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(7):847–52. doi: [10.1007/s00384-014-1885-z](https://doi.org/10.1007/s00384-014-1885-z)
22. Xu L, Su X, He Z, et al. RELARC Study Group. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):391–401. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30685-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30685-9)
23. Spasojevic M, Stimec BV, Dyrbekk AP, et al. Lymph node distribution in the d3 area of the right mesocolon: implications for an anatomically correct cancer resection. A postmortem study. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(12):1381–7. doi: [10.1097/01.dcr.0000436279.18577.d3](https://doi.org/10.1097/01.dcr.0000436279.18577.d3)
24. Negoï I, Beuran M, Hostiuc S, et al. Surgical Anatomy of the Superior Mesenteric Vessels Related to Colon and Pancreatic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2018 Mar 8;8(1):4184. doi: [10.1038/s41598-018-22641-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-22641-x) PMID: 29520096; PMCID: PMC5843657.
25. Munkedal DLE, Rosenkilde M, Nicholas P, et al. (2019) Routine CT scan one year after surgery can be used to estimate the level of central ligation in colon cancer surgery. *Acta Oncologica.* 58:4, 469–471, doi: [10.1080/0284186X.2019.1566770](https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1566770)
26. Spasojevic M, Stimec BV, Gronvold LBM, et al. The anatomical and surgical consequences of right colectomy for cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011 Dec;54(12):1503–9. doi: [10.1097/DCR.0b013e318232116b](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318232116b) PMID: 22067178
27. Livadaru C, Morarasu S, Frunza TC, et al. Post-operative computed tomography scan — reliable tool for quality assessment of complete mesocolic excision. *World J Gastrointest Oncol.* 2019 Mar 15;11(3):208–226. doi: [10.4251/wjgo.v11.i3.208](https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i3.208) PMID: 30918594; PMCID: PMC6425332.
28. Lygde KB, Eide GE, Liedenbaum MH, et al. Short and equal vascular stump length after standardized laparoscopic and open surgery with central lymphadenectomy for right-sided colon cancer. *Br J Surg.* 2024 Jan 3;111(1):znad410. doi: [10.1093/bjs/znad410](https://doi.org/10.1093/bjs/znad410) PMID: 38064678; PMCID: PMC10771266.
29. Livadaru C, Moscalu M, Ghitun FA, et al. Postoperative Quality Assessment Score Can Select Patients with High Risk for Locoregional Recurrence in Colon Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 1;12(2):363. doi: [10.3390/diagnostics12020363](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020363) PMID: 35204454; PMCID:
30. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Copenhagen Complete Mesocolic Excision Study (COMES); Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with ‘conventional’ colonic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103:581–589. PMID: 26780563. doi: [10.1002/bjs.10083](https://doi.org/10.1002/bjs.10083)
31. Bertelsen CA. Complete mesocolic excision an assessment of feasibility and outcome. *Dan Med J.* 2017;64. PMID: 28157065.
32. Wang C, Gao Z, Shen K, et al. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2017;19:962–972. PMID: 28949060. doi: [10.1111/codi.13900](https://doi.org/10.1111/codi.13900)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>



Мезенхимальные стволовые клетки в лечении свищей перианальной области при болезни Крона (систематический обзор литературы и метаанализ)

Аносов И.С.¹, Ерышова Т.А.¹, Хрюкин Р.Ю.¹, Захаров М.А.¹, Ачкасов С.И.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ: традиционные методы лечения перианальных проявлений болезни Крона (ППБК) связаны с высокой частотой рецидивов и осложнений. Местное применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является перспективным направлением и альтернативой повторным операциям при ППБК. По данным литературы, применение МСК демонстрирует высокую частоту заживления прямокишечных свищей после однократной инъекции и характеризуется практически полным отсутствием побочных эффектов. **ЦЕЛЬ:** сравнить эффективность (заживление ППБК) и безопасность (частота осложнений) применения МСК и плацебо у пациентов с ППБК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведен систематический обзор литературы и метаанализ данных клинических исследований, сравнивающих однократное местное введение МСК при ППБК и плацебо. В метаанализ включено 5 рандомизированных клинических исследований и получены данные о результатах лечения 289 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: проведенный метаанализ демонстрирует высокую эффективность однократного местного введения МСК при ППБК в сравнении с плацебо (ОШ = 2,10, ДИ 1,28–3,46, $p = 0,003$). Наиболее часто встречающиеся послеоперационные осложнения (формирование абсцессов и дополнительных свищей), вероятно, связаны с естественным течением заболевания и между группами статистически значимо не различаются. На результаты оперативного лечения могут оказывать влияние: тип, источник и концентрация МСК, способ их доставки, а также количество инъекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: местное применение мезенхимальных стволовых клеток — эффективный и безопасный метод лечения перианальных проявлений болезни Крона, однако наличие существенных ограничений в проведенном метаанализе заставляет осторожно относиться к полученным результатам и требует проведения дальнейших сравнительных рандомизированных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мезенхимальные стволовые клетки, свищ прямой кишки, свищ перианальной области, болезнь Крона, перианальные проявления болезни Крона, ППБК, МСК

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аносов И.С., Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Захаров М.А., Ачкасов С.И. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении свищей перианальной области при болезни Крона (систематический обзор литературы и метаанализ). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 100–111. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>

Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis)

Ivan S. Anosov¹, Tatyana A. Eryshova¹, Roman Yu. Khryukin¹,
Mark A. Zakharov¹, Sergey I. Achkasov^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

AIM: to compare the efficacy (fistulas healing rate) and safety (morbidity rate) of mesenchymal stem cells (MSC) and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease (PFCD).

PATIENTS AND METHODS: a systematic review and meta-analysis of clinical trials, comparing the results of treatment of PFCD with single local administration of MSCs or placebo was performed. The meta-analysis included 5 randomized clinical trials and the results of treatment of 289 patients were analyzed.

RESULTS: the meta-analysis demonstrates the high efficacy of a single local administration of MSCs for PFCD

compared with placebo (OR = 2.10, CI 1.28–3.46, $p = 0.003$). The most common postoperative complications — abscesses and fistulas — are probably associated with the natural course of the disease and do not differ significantly between the groups. The results of surgery may be affected by the type, source and concentration of MSCs, the method of delivery and the number of injections.

CONCLUSION: local administration of mesenchymal stem cells is an effective and safe method for perianal fistulas in Crohn's disease, however, the presence of significant limitations in the meta-analysis makes it cautious about the results obtained and requires further randomized trials.

KEYWORDS: mesenchymal stem cells, anorectal fistula, perianal fistula, Crohn's disease, perianal fistulizing Crohn's disease, PFC, MSC

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Anosov I.S., Eryshova T.A., Khryukin R.Yu., Zakharov M.A., Achkasov S.I. Mesenchymal stem cells for perianal fistulizing Crohn's disease (systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2024;23(3):100–111. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-100-111>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Ерышова Т.А., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: teryshova.7@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatyana A. Eryshova, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: teryshova.7@gmail.com

Дата поступления — 03.06.2024

Received — 03.06.2024

После доработки — 01.07.2024

Revised — 01.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех пациентов с болезнью Крона распространённость периаанальных проявлений (ППБК) находится в диапазоне от 25 до 28% [1–3]. В настоящее время все звенья патогенеза ППБК до конца не изучены, при этом известно, что длительное генетически детерминированное воспаление в стенке прямой кишки приводит к нарушению барьерной функции эпителия и дальнейшей избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов и активации Т-клеточного иммунитета [4,5]. Совокупность вышеизложенных факторов приводит к формированию прямокишечных свищей различной степени сложности, при этом до 80% всех ППБК представлены сложными свищами [6,7].

В свою очередь, наилучшие исходы лечения свищей при болезни Крона (БК) возможно достичь лишь при сочетании системной консервативной терапии, направленной на подавление активного воспаления в прямой кишке, и оперативного вмешательства [8]. Однако в настоящее время не существует единого алгоритма в лечении периаанальных проявлений БК. Несмотря на использование различных методов хирургического лечения, их результаты у данной категории пациентов по-прежнему неудовлетворительны. Так, частота заживления ран после операций по поводу ППБК составляет 37%, а риск развития рецидива свищей прямой кишки в течение 10 лет наблюдения после лечения достигает 78% [7,9]. В подавляющем большинстве случаев пациентам со сложными прямокишечными свищами необходимо многоэтапное хирургическое лечение, что, безусловно, увеличивает риск развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера (НАС) [9,10].

Отсутствие положительного эффекта от лечения ППБК может привести к формированию постоянной кишечной стомы или проктэктомии у 38% больных, что еще в большей степени может снижать качество их жизни [11].

Мезенхимальные стволовые клетки — новое перспективное направление, являющееся альтернативой традиционным оперативным вмешательствам в многоэтапном лечении периаанальных проявлений болезни Крона. Механизм действия МСК основан на их противовоспалительном и иммуносупрессивном эффекте на окружающие ткани, однако в настоящее время до конца не изучен [12]. Существуют различные источники получения МСК, среди которых наиболее распространены костный мозг и жировая ткань. По типу МСК могут быть аллогенными (стволовые клетки, полученные от донора) или аутологичными (собственные стволовые клетки пациента) [13]. В настоящее время в мировой практике накоплен достаточный опыт применения мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с ППБК, демонстрирующий высокую эффективность (заживление) и безопасность (отсутствие осложнений) использования МСК, в связи с чем предметом данного систематического обзора и метаанализа являются исследования, посвященные лечению мезенхимальными стволовыми клетками периаанальных проявлений у пациентов с болезнью Крона [14–18].

ЦЕЛЬ

Цель метаанализа — сравнить эффективность (заживление ППБК) и безопасность (частота осложнений) применения МСК и плацебо у пациентов с ППБК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (The preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses check list) [19]. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных Elibrary, PubMed и Cochrane Library, не имел ограничений по дате публикации, был завершен 12.04.2024 г. Поисковый запрос был следующим: «(((“mesenchymal stem cells”[MeSH Terms] OR “Stromal Vascular Fraction”[MeSH Terms] OR (“stem cells”[MeSH Terms] OR (“stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “stem cells”[All Fields] OR (“stem”[All Fields] AND “cell”[All Fields]) OR “stem cell”[All Fields] OR (“fat”[All Fields] AND (“graft s”[All Fields] OR “grafted”[All Fields] OR “graftings”[All Fields] OR “transplantation”[MeSH Subheading] OR “transplantation”[All Fields] OR “grafting”[All Fields] OR “transplantation”[MeSH Terms] OR “grafts”[All Fields] OR “transplants”[MeSH Terms] OR “transplants”[All Fields] OR “graft”[All Fields]))) AND (“fistula”[MeSH Terms] OR “fistula”[All Fields] OR “fistulas”[All Fields] OR “fistula s”[All Fields] OR “fistulae”[All Fields] OR “fistulaes”[All Fields] OR (“rectal fistula”[MeSH Terms] OR (“rectal”[All Fields] AND “fistula”[All Fields]) OR “rectal fistula”[All Fields] OR (“anal”[All Fields] AND “fistula”[All Fields]) OR “anal fistula”[All Fields] OR (“Crohn Disease”[MeSH Terms] OR (“crohn”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “Crohn Disease”[All Fields] OR “crohn's disease”[All Fields]) OR “Crohn Disease”[MeSH Terms])) AND (humans[Filter]))», «мезенхимальные стволовые клетки», «стволовые клетки», «болезнь Крона», «перианальные проявления», «стромально-васкулярная фракция».

Из запроса были исключены исследования на детях и животных; языковые ограничения не применялись. В отобранных статьях проводили поиск по библиографическим ссылкам на предмет не найденных при первоначальном поиске исследований. В систематический обзор и метаанализ литературы были включены полнотекстовые статьи, в которых были описаны результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению однократного местного применения мезенхимальных стволовых клеток и плацебо у больных с перианальными проявлениями болезни Крона.

Критерии включения в метаанализ: полнотекстовые, рандомизированные клинические исследования, посвященные сравнению однократного местного применения мезенхимальных стволовых клеток и плацебо у пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона (свищи прямой кишки).

Критерии исключения: несравнительные, нерандомизированные исследования; применение МСК у пациентов с криптогландулярными свищами; системное применение МСК при болезни Крона; использование МСК у пациентов с ректовагинальными свищами (РВС) на фоне болезни Крона; сравнение МСК с другими методами лечения ППБК.

Получение данных

Интересующими данными в группах сравнения были: пол, средняя масса тела, возраст, длительность анамнеза болезни Крона, применение системной терапии по поводу БК, источник, тип и концентрация МСК, методика применения стволовых клеток, заживление ППБК, послеоперационные осложнения (частота общих осложнений и их структура: формирование абсцессов, свищей).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных при сравнении групп во включенных в метаанализ исследованиях выполняли в программе Review Manager 5.4.1 for MacOS. Суммарное значение дихотомических данных описывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) в виде отношения шансов (ОШ). При $p < 0,05$ разницу в сравниваемых показателях считали статистически значимой.

Результаты поиска

В общей сложности было найдено 2738 публикаций (Рис. 1). Первым этапом исключены неполнотекстовые публикации, исследования на животных и с участием детей, обзоры литературы. При дальнейшем скрининге исключены исследования, не соответствующие критериям включения — 100, метаанализы — 15. Среди отобранных рандомизированных клинических исследований 2 были исключены по причине применения в группе сравнения другого метода лечения (фибриновый клей, $N = 1$; прорезывающая лигатура, $N = 1$), 1 исследование с системным применением мезенхимальных стволовых клеток и 1 исследование у пациентов с ректовагинальными свищами при болезни Крона также были исключены. При проведении поиска в библиографических данных исследований, включенных в метаанализ, не было найдено дополнительных статей.

В конечном счете, в метаанализ было включено 5 рандомизированных клинических исследований. Характеристика исследований представлена в таблице 1. Стоит отметить, что исследования Panes et al. от 2016 и 2018 гг. посвящены оценке результатов лечения одной когорты пациентов в сравниваемых группах в разный срок наблюдения и метаанализ данных проводили в зависимости от наличия интересующих показателей в публикации [14,15]. В свою очередь, в 2/5 исследованиях [17,18] было 4 группы сравнения (пациенты были разделены в зависимости



Рисунок 1. Поиск и отбор литературы для метаанализа
Figure 1. Search and selection of literature for meta-analysis



Рисунок 2. Структура описания результатов метаанализа

Figure 2. The structure of the description of the meta-analysis results

от используемой концентрации МСК (1×10^7 клеток/мл, 3×10^7 клеток/мл, 5×10^7 клеток/мл) и, при метаанализе данных, когорты с различной концентрацией клеток были объединены в одну группу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы данные о 289 пациентах, из которых 160 (55%) получали лечение МСК (MSC) и 129 (45%) — плацебо (Placebo) (Табл. 1). Структура описания результатов метаанализа представлена на рисунке 2.

Оценка качества исследований была проведена в соответствии с Cochrane risk of bias check list [20].

Более 50% публикаций, включенных в анализ, имели низкий риск смещения по критериям ослепления исследователя и отчетности в исследованиях. При этом более чем в 50% исследований был отмечен высокий риск смещения по критериям распределения пациентов, ослепления исполнителя и полноте описания данных результатов лечения.

Сравнение на однородность

Включенные в метаанализ исследования не имели статистически значимых различий по полу, средней массе тела, длительности анамнеза болезни Крона и применению системной терапии: антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты (Рис. 4А-Г).

Результаты лечения

Метаанализ частоты развития послеоперационных осложнений

Частота развития послеоперационных осложнений (формирование абсцессов, дополнительных свищей, выделение крови, гноя, обострение болезни Крона, тромбоз геморроидальных узлов, формирование трещин) была описана в 3/5 исследованиях (Рис. 5). При этом не выявлено статистически значимых различий между группами сравнения (ОШ = 0,72, ДИ 0,39–1,33, $p = 0,30$).

Метаанализ частоты формирования абсцессов периаанальной области после операции

Данные о частоте развития абсцессов периаанальной области были представлены в 3/5 исследованиях (Рис. 6). Статистически значимых различий в сравниваемых группах не отмечено (ОШ = 0,85, ДИ 0,41–1,76, $p = 0,66$).

Метаанализ частоты формирования дополнительных свищей периаанальной области после операции

При оценке частоты образования новых свищей периаанальной области после операции, изученной в 2/5

Таблица 1. Характеристика исследований, сравнивающих применение мезенхимальных стволовых клеток и плацебо у пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона

Table 1. Characteristics of studies comparing the use of mesenchymal stem cells and placebo in patients with perianal fistulizing Crohn's disease

Автор	Год	Страна	Тип	Срок наблюдения (мес.)	Метод лечения	Источник МСК	N	Пол (М/Ж)	Средняя масса тела (кг)	Анамнез болезни Крона (лет)	Отсутствие системной терапии болезни Крона, N	Послеоперационные осложнения, N	Заживление ППБК, N
Panes et al. [14] ¹	2016	Испания	много-центровое РКИ, двойное слепое	6	МСК	Алло-генные, жировая ткань	107	60/47	73,9 ± 15,0	12,1 ± 10,0	26/107	18/103	53/107
					Плацебо*		105	56/49	71,3 ± 14,9	11,3 ± 8,9	19/105	30/102	36/105
Panes et al. [15] ¹	2018	Испания	много-центровое РКИ, двойное слепое	12	МСК	Алло-генные, жировая ткань	103	н/д	н/д	11,6	н/д	21/103	58/103
					Плацебо*		102	н/д	н/д	11,6	н/д	27/102	39/102
Garcia-Olmo et al. [16]	2022	Испания	много-центровое РКИ, двойное слепое	24	МСК	Алло-генные, жировая ткань	25	14/11	73,4 ± 14,8	9,9 ± 7,9	8/25	3/25	14/25
					Плацебо*		15	8/7	70,2 ± 11,0	10,7 ± 7,5	3/15	1/15	6/15
Molendijk et al. [17]	2015	Нидерланды	РКИ, двойное слепое с подбором дозы	6	МСК1**	Алло-генные, костный мозг	5	4/1	н/д	7,6 ± 1,1	0	н/д	4/5
					МСК3***		5	4/1	н/д	16,8 ± 4,0	0	н/д	4/5
					МСК5****		5	1/4	н/д	13,2 ± 4,1	0	н/д	1/5
					Плацебо*		6	3/3	н/д	6,8 ± 2,9	0/6	5/6	2/6
Barnhoorn et al. [18]	2020	Нидерланды	РКИ, двойное слепое с подбором дозы	48	МСК1**	Алло-генные, костный мозг	4	3/1	н/д	н/д	1	н/д	3/4
					МСК3***		4	4/0	н/д	н/д	1	н/д	4/4
					МСК5****		5	1/4	н/д	н/д	2	н/д	1/5
					Плацебо*		3	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; МСК — мезенхимальные стволовые клетки; ППБК — перианальные проявления болезни Крона; *Плацебо — 24 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 2 шприца по 2,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора человеческого альбумина; **МСК1 — в количестве 1×10^7 клеток/мл; ***МСК3 — в количестве 3×10^7 клеток/мл; ****МСК5 — в количестве 5×10^7 клеток/мл; ¹ — являются взаимозаменяемыми исследованиями в отношении метаанализа данных

исследованиях (Рис. 7), не было получено статистически значимых различий между группами сравнения (ОШ = 0,5, ДИ 0,14–1,77, $p = 0,28$).

Метаанализ частоты заживления перианальных проявлений болезни Крона

В 3/5 исследованиях приведены данные о заживлении перианальных проявлений болезни Крона (Рис. 8). Критериями заживления во всех публикациях являлись: отсутствие выделений из наружного свищевого отверстия при его сжатии пальцами

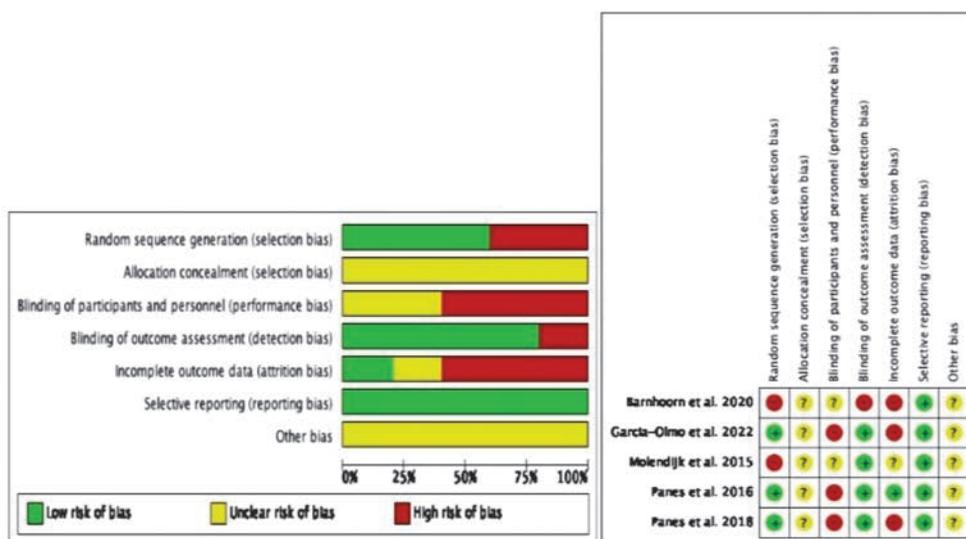
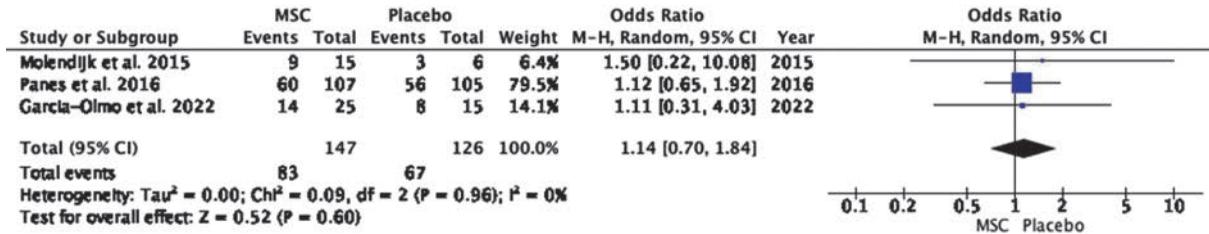


Рисунок 3. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих мезенхимальные стволовые клетки и плацебо в лечении перианальных проявлений болезни Крона в соответствии с Cochrane risk of bias check list

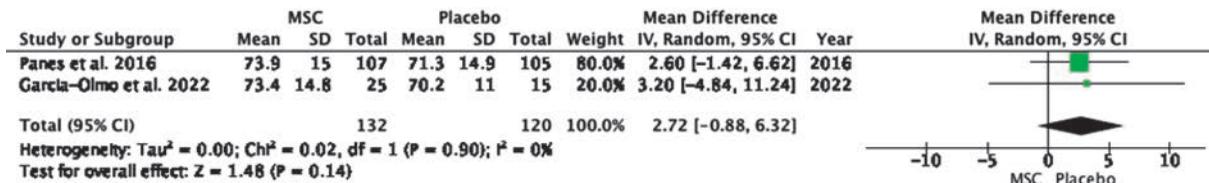
Figure 3. Assessment of bias risk in studies comparing mesenchymal stem cells and placebo for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease, according to the Cochrane risk of bias check list

и затёки не более 2 см в диаметре по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза [14–18]. При проведении метаанализа выявлено, что частота заживления ППБК в группе пациентов,

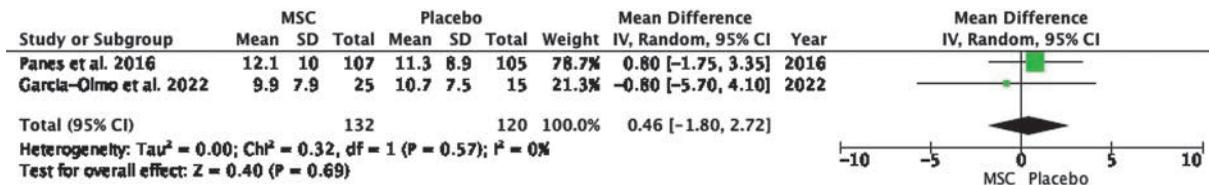
получавших мезенхимальные стволовые клетки, была статистически значимо выше в сравнении с группой больных, при лечении которых использовали плацебо (ОШ = 2,10, ДИ 1,28–3,46, $p = 0,003$).



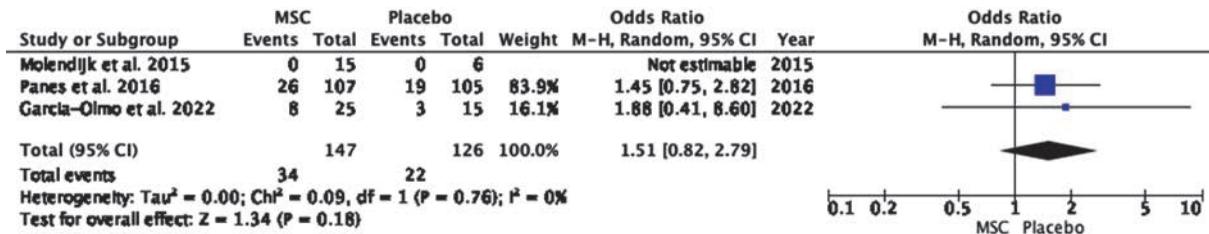
А. Метаанализ пола пациентов (мужской пол)



Б. Метаанализ средней массы тела пациентов (кг)



В. Метаанализ длительности анамнеза болезни Крона (лет)



Г. Метаанализ частоты применения системной терапии болезни Крона (пациенты, не получавшие системную терапию)

Рисунок 4. Клиническая характеристика пациентов во включенных в метаанализ исследованиях MSC — МСК, мезенхимальные стволовые клетки; Placebo — плацебо, 24 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 2 шприца по 2,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора человеческого альбумина.

Figure 4. Clinical and morphological characteristics of patients included in the meta-analysis

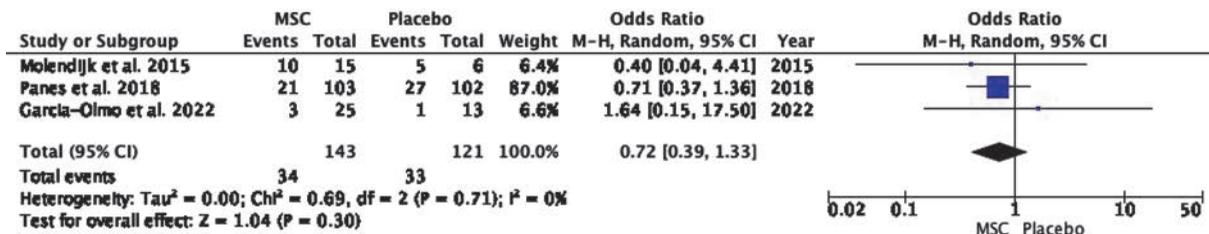


Рисунок 5. Метаанализ частоты развития послеоперационных осложнений

Figure 5. Meta-analysis of the rate of postoperative complications

Ограничения метаанализа

Ограничениями проведённого метаанализа являлись: различные типы (аллогенные и аутологичные) и источники получения (костный мозг, жировая ткань) мезенхимальных стволовых клеток; неоднородный период наблюдения за пациентами (от 6 до 48 месяцев); включение в метаанализ двух исследований с результатами лечения одной когорты пациентов в сравниваемых группах в срок наблюдения 6 и 12 месяцев; различная концентрация мезенхимальных стволовых клеток (от 1×10^7 клеток/мл до 12×10^7 клеток/мл); высокий риск смещения результатов ввиду отсутствия более чем в 50% исследований ослепления исполнителя, неполноты описания данных; небольшие когорты пациентов в сравниваемых группах в 2/5 исследованиях [17,18].

ОБСУЖДЕНИЕ

Довольно высокая частота рецидивов и нежелательных явлений после операций по поводу ППБК являются предпосылками для поиска более эффективных и безопасных методов лечения прямокишечных

свищей при болезни Крона [21,22]. Актуальность применения МСК при ППБК обусловлена их паракринным действием на ткани, приводящим к подавлению местного воспаления и улучшению репаративных процессов [23,24]. Также использование мезенхимальных стволовых клеток позволит расширить возможности лечения пациентов с резистентностью к системной терапии болезни Крона. К тому же, лечение с помощью МСК не связано с повышенным риском инфекций, в том числе туберкулеза, которому подвержены пациенты, получающие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [25,26].

Хотя точный механизм действия стволовых клеток при ППБК и не изучен, многочисленные исследования подтверждают безопасность (отсутствие осложнений) данного метода [16,18,27]. При этом, по результатам проведённого метаанализа, частота послеоперационных осложнений в группе МСК не имела статистически значимых различий в сравнении с группой плацебо. Наиболее часто возникающие осложнения в сравниваемых группах (формирование абсцессов, дополнительных свищей) наблюдались как у пациентов, получавших МСК, так и у пациентов, получавших плацебо. Стоит отметить, что указанные

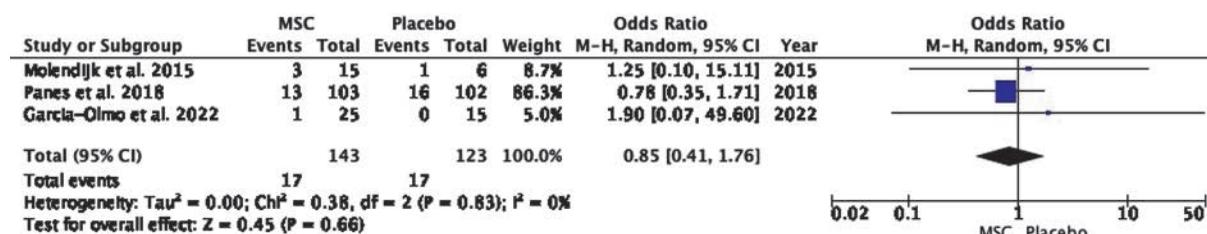


Рисунок 6. Метаанализ частоты формирования абсцессов после операции

Figure 6. Meta-analysis of the rate of abscesses formation after operation

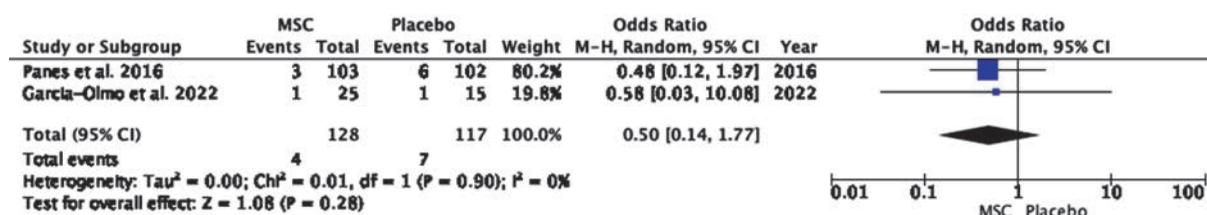


Рисунок 7. Метаанализ частоты формирования дополнительных свищей после операции

Figure 7. Meta-analysis of the rate of formation of new fistulas after operation

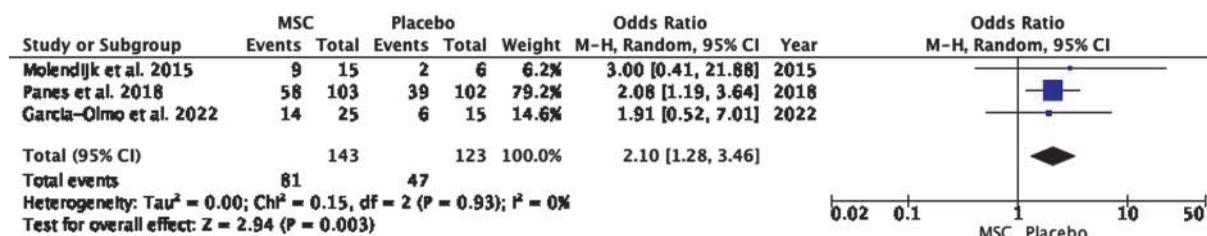


Рисунок 8. Метаанализ частоты заживления ППБК

Figure 8. Meta-analysis of the rate of PFC healing

нежелательные явления характерны для естественного течения болезни Крона с перианальными проявлениями, и, вероятно, могут быть не связаны непосредственно с методом лечения ППБК.

В свою очередь, частота развития недостаточности анального сфинктера после оперативного лечения свищей прямой кишки при болезни Крона достигает 35% [28,29]. Однако ни в одном из исследований, включенных в метаанализ, не проводили оценку функции держания до и после хирургического вмешательства [14–18]. Учитывая необходимость в подавляющем большинстве случаев многоэтапного оперативного лечения при ППБК, на наш взгляд, объективная оценка функции замыкательного аппарата прямой кишки крайне важна с целью определения влияния конкретного вмешательства на возникновение вышеизложенного крайне нежелательного явления. В свою очередь, применение МСК может значительно снизить риск возникновения послеоперационной недостаточности анального сфинктера у изучаемой группы больных, что, несомненно, позволит улучшить их качество жизни.

Основными целями лечения перианальных проявлений БК являются: устранение симптомов, заживление свищей и создание условий для проведения системной терапии болезни Крона, снижение частоты рецидивов ППБК, сохранение функции анального сфинктера, предотвращение формирования стомы и выполнения проктэктомии, улучшение качества жизни пациентов.

Результаты выполненного метаанализа подтверждают эффективность применения МСК для лечения ППБК (ОШ = 2,10, ДИ 1,28–3,46, $p = 0,003$). Заживление ППБК во включенных в метаанализ исследованиях оценивали клинически по отсутствию гнойных выделений из наружного свищевого отверстия при его сжатии пальцами в различные сроки наблюдения — от 6 до 48 месяцев. Инструментальную оценку заживления проводили методом МРТ (отсутствие затёков > 2 см в диаметре) [14–18]. При этом трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки (ТРУЗИ) не проводили ни в одной из проанализированных нами публикаций. По разным данным, показатели заживления ППБК на 24-й неделе после лечения варьируют от 50 до 80%. При этом эффективность МСК не снижается в течение времени [30,31]. Так, в метаанализе Wang H. и соавт., при анализе долгосрочной эффективности (более 1 года) безрецидивное заживление перианальных проявлений у пациентов с болезнью Крона чаще сохранялось после применения стволовых клеток в сравнении с «традиционным лечением» (под данным термином авторы понимали местное применение плацебо или фибринового клея) (49% против 26%) [32]. В проспективном исследовании

Cho Y.B. и соавт. продемонстрировано сохранение ремиссии ППБК на протяжении 2-х лет у 83% пациентов, получавших лечение МСК из жировой ткани [33]. Метод введения МСК был одинаковым во всех исследованиях, включенных в метаанализ [14–18]. За 2 недели до операции пациентам проводили ревизию анального канала под общей анестезией, обработку и выскабливание свищевого хода, дренирование имеющихся гнойных затёков с помощью проведения дренирующей латексной лигатуры (сетон). В день операции сетоны, установленные ранее, удаляли, внутреннее свищевое отверстие ушивали рассасывающейся нитью. При этом для контроля герметичности ушитого отверстия через наружное свищевое отверстие под давлением вводили 10 мл физиологического раствора. Далее, при помощи шприца с тонкой иглой производили введение раствора с МСК через анальный канал в ткани вокруг внутреннего свищевого отверстия, но на глубину не более 2 мм, и через наружное свищевое отверстие вдоль свищевого хода. В группе сравнения аналогичным образом выполняли введение раствора плацебо. Вероятно, обработка свищевого хода и ушивание внутреннего свищевого отверстия могли усиливать положительный эффект в группе пациентов, получавших плацебо.

По данным литературы, МСК при лечении ППБК демонстрируют высокую эффективность, однако она может отличаться в зависимости от типа и источника стволовых клеток, их концентрации и способа доставки в зону лечения, а также количества повторных инъекций [34]. В исследованиях, включенных в метаанализ, все МСК были получены от доноров (аллогенные) [14–18], при этом в 3/5 публикациях использовали готовый препарат на основе стволовых клеток, полученных из жировой ткани донора [14–16]. В целом, имеющиеся исследования подтверждают эффективность МСК и при криптогенных свищах [35–37]. По данным рандомизированного исследования Ascanelli S. и соавт., через 4 недели после применения стволовых клеток из жировой ткани пациентов (аутологичные МСК) заживление свищей наступило в 63,8% наблюдений по сравнению с 15,5% — в контрольной группе [38].

Также в мировой литературе присутствует разнородность вариантов доставки МСК при ППБК. Так, Garcia-Olmo D. и соавт. в 2009 году провели рандомизированное исследование с применением аутологичных клеток жировой ткани совместно с фибриновым клеем [39]. При этом в исследование были включены пациенты как с криптогландулярными свищами, так и со свищами при болезни Крона. Через 8 недель после однократного применения МСК заживление было отмечено у 46% больных, после повторного — у 70%

пациентов. Применение биопластических материалов для доставки МСК было описано и в исследовании Dozois E.J. и соавт. [40]. Аутологичные МСК из жировой ткани были абсорбированы на герметизирующий тампон («fistula plug»), что приводило к заживлению у 78% пациентов через 6 месяцев после лечения. Однако в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные сравнению различных методов доставки МСК в зону интереса.

Заживление ППБК происходит и после однократной инъекции МСК [14–18]. Однако возможно и повторное применение МСК в случае отсутствия заживления после 1-й инъекции — в среднем, от 1 до 3 раз [39,41,43]. Чаще повторное применение МСК описывают в исследованиях с использованием аутологичных стволовых клеток. В частности, Lee W.Y. и соавт. повторяли инъекции МСК до 6 раз, что привело к заживлению свищей у всех пациентов через 1 год после начала лечения [42].

В свою очередь, вопрос выбора оптимального количества инъекций остается открытым, также как и концентрации применяемых стволовых клеток. По данным метаанализа Cao Y. и соавт., при использовании МСК в количестве 3×10^7 клеток/мл, заживление ППБК достигает 71% случаев [44]. Эти данные подтверждает и исследование, проведенное Hamamoto H. в 2009 году на миокарде овец, где описано положительное влияние низких доз стволовых клеток на выживаемость исследуемых животных с моделированным инфарктом и ее снижение при повышении концентрации МСК [45]. Также, согласно результатам метаанализа Cheng F. и соавт., более эффективно использование необходимого объема раствора МСК, рассчитанного в зависимости от количества и протяженности свищевых ходов, в сравнении с применением одинакового объема трансплантата для каждого пациента — 80% против 55% ($p < 0.05$) [46].

Еще одна немаловажная и нерешенная проблема применения МСК для лечения ППБК в настоящее время — выбор типа клеток (аутологичные или аллогенные). По данным метаанализа Lightner A. и соавт., статистически значимых различий в заживлении ППБК в зависимости от происхождения мезенхимальных стволовых клеток получено не было [43]. В тоже время, в метаанализе Cheng F. и соавт. получены данные о более высокой эффективности при использовании аутологичных МСК в сравнении с аллогенными — 79% против 52% ($p < 0.05$), а также после применения МСК, полученных из жировой ткани, в сравнении со стволовыми клетками из костного мозга — 64% против 57% ($p > 0.05$), [46]. Высокая эффективность аутологичных МСК подтверждена и в других исследованиях. Ciccocioppo R. и соавт.

продемонстрировали заживление ППБК у 88% больных через 1 год после применения аутологичных МСК из костного мозга [47]. Стоит отметить, что одним из положительных качеств аутологичных стволовых клеток является отсутствие выработки антител в отличие от аллогенных клеток донора, что может влиять на результаты лечения после их использования [48–50]. Еще одним из недостатков аллогенных МСК является необходимость их длительного культивирования и хранения, тогда как аутологичные мезенхимальные клетки можно использовать в день их получения [51–53].

Несмотря на то, что в настоящее время не было проведено рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность стволовых клеток, полученных из разных источников, МСК из жировой ткани, по данным ряда авторов, имеют преимущества перед мезенхимальными клетками из костного мозга [48–56]. Во-первых, получение МСК из костного мозга — более инвазивная процедура в сравнении с липосакцией. Во-вторых, установлено, что мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, обладают лучшей способностью к пролиферации, что является важной патогенетически обоснованной составляющей в лечении ППБК [54–56].

Таким образом, применение аутологичных МСК из жировой ткани является достаточно перспективным направлением в лечении ППБК [57–59]. Учитывая вышеизложенные ограничения метаанализа, а также отсутствие единого подхода и метода использования мезенхимальных стволовых клеток при лечении свищей прямой кишки у пациентов с болезнью Крона, необходимо проведение рандомизированного клинического исследования, посвященного сравнению применения аутологичных МСК, полученных из жировой ткани, и традиционного хирургического вмешательства с целью комплексной оценки результатов лечения и разработки рекомендаций по использованию стволовых клеток у пациентов с ППБК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мезенхимальных стволовых клеток является эффективной и безопасной процедурой в лечении пациентов с перианальными проявлениями болезни Крона, однако наличие существенных ограничений в представленном метаанализе заставляет осторожно относиться к полученным результатам и требует проведения дальнейших исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С.*

Сбор и обработка материала: *Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С., Захаров М.А.*

Статистическая обработка: *Хрюкин Р.Ю.*

Написание текста: *Ерышова Т.А., Хрюкин Р.Ю., Аносов И.С.*

Редактирование: *Ачкасов С.И.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov*

Collection and processing of materials: *Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov, Mark A. Zakharov*

Statistical processing: *Roman Yu. Khryukin*

Text writing: *Tatyana A. Eryshova, Roman Yu. Khryukin, Ivan S. Anosov*

Editing: *Sergey I. Achkasov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Аносов Иван Сергеевич — к.м.н., заведующий отделом малоинвазивной проктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9015-2600

Ерышова Татьяна Артёмовна — клинический ординатор отделения малоинвазивной проктологии

и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0009-0004-6076-5192

Хрюкин Роман Юрьевич — к.м.н., старший научный сотрудник отдела малоинвазивной проктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-0556-1782

Захаров Марк Александрович — врач-колопроктолог отделения малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8413-8709

Ачкасов Сергей Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; ORCID 0000-0001-9294-5447

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ivan S. Anosov — 0000-0002-9015-2600

Tatyana A. Eryshova — 0009-0004-6076-5192

Roman Yu. Khryukin — 0000-0003-0556-1782

Mark A. Zakharov — 0000-0001-8413-8709

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Park SH, Aniwan S, Scott Harmsen W, et al. Update on the natural course of fistulizing perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1054–1060. doi: [10.1093/ibd/izy329](https://doi.org/10.1093/ibd/izy329)
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(2):289–297. doi: [10.1038/ajg.2009.579](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579)
- Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875–880. doi: [10.1053/gast.2002.32362](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362)
- Panes J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):652–664. doi: [10.1038/nrgastro.2017.104](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104)
- Siegmund B, Feakins RM, Barmias G, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of Perianal Fistulizing Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(4):377–386. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv228](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv228)
- Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:773–777. doi: [10.1097/DCR.0b013e31825228b0](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31825228b0)
- Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, et al. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(11):2022–2028. doi: [10.1097/MIB.0000000000000148](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000148)
- Аносов И.С., Нанаева Б.А., Ваданян А.В., и соавт. Периаанальные свищи при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология.* 2023;22(1):128–137. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137) / Anosov I.S., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V., et al. Perianal fistulas in Crohn's disease (review). *Koloproctologia.* 2023;22(1):128–137. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-128-137)
- Cadeddu F, Salis F, Lisi G, et al. Complex anal fistula remains a challenge for colorectal surgeon. *Int J Color Dis.* 2015;30:595–603. doi: [10.1007/s00384-014-2104-7](https://doi.org/10.1007/s00384-014-2104-7)
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология.* 2023;22(3):10–49. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49) / Shelygin Y.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines Crohn's disease (K50), adults. *Koloproctologia.* 2023;22(3):10–49. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49)
- Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):7–10. doi: [10.1016/j.cgh.2007.10.010](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.10.010)
- Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, et al. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. *Nat Biotechnol.* 2004;22(5):560–567. doi: [10.1038/nbt958](https://doi.org/10.1038/nbt958)
- Bor R, Fábíán A, Farkas K, et al. Human mesenchymal stem cells therapy in the management of luminal and perianal fistulizing Crohn's Disease — review of pathomechanism and existing clinical data. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):737–745. doi: [10.1080/14712598.2018.1492543](https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1492543)
- Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10051):1281–1290. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
- Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1334–1342. doi: [10.1053/j.gastro.2017.12.020](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020)
- García-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, et al. Follow-up Study

- to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(5):713–720. doi: [10.1097/DCR.0000000000002325](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002325)
17. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):918–927. doi: [10.1053/j.gastro.2015.06.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.014)
18. Barnhoorn MC, Wasser MNJM, Roelofs H, et al. Long-term Evaluation of Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Crohn's Disease Perianal Fistulas. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):64–70. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz116](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz116)
19. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. doi: [10.1136/bmj.b2700](https://doi.org/10.1136/bmj.b2700)
20. Higgins JP, Altman DP, Gøtzsche PC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2011;343:889–893. doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928)
21. Lee MJ, Heywood N, Adegbola S, et al. Systematic review of surgical interventions for Crohn's anal fistula. *BJS Open*. 2017;1(3):55–66. doi: [10.1002/bjs5.13](https://doi.org/10.1002/bjs5.13)
22. Abramowitz L, Brochard C, Pigot F, et al. Surgical closure, mainly with glue injection and anti-tumour necrosis factor α , in fistulizing perianal Crohn's disease: A multicentre randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2022;24(2):210–219. doi: [10.1111/codi.15947](https://doi.org/10.1111/codi.15947)
23. Yao Y, Huang J, Geng Y, et al. Paracrine action of mesenchymal stem cells revealed by single cell gene profiling in infarcted murine hearts. *PLoS One*. 2015;10(6):129–164. doi: [10.1371/journal.pone.0129164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129164)
24. Francois S, Bensidhoum M, Mouiseddine M, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells*. 2006;24(4):1020–1029. doi: [10.1634/stemcells.2005-0260](https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0260)
25. Roda G, Jharap B, Neeraj N, et al. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):135. doi: [10.1038/ctg.2015.63](https://doi.org/10.1038/ctg.2015.63)
26. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:11–34. doi: [10.1080/14740338.2016.1240783](https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1240783)
27. Князев О.В., Парфенов А.И., Конопляников А.Г., и соавт. Безопасность терапии воспалительных заболеваний кишечника с применением мезенхимальных стромальных клеток: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2015;2:39–44. doi: [10.17116/terarkh201587239-44](https://doi.org/10.17116/terarkh201587239-44) / Knyazev O.V., Parfenov A.I., Konoplyannikov A.G., et al. Safety of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases: Results of a 5-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;2:39–44. (in Russ.). doi: [10.17116/terarkh201587239-44](https://doi.org/10.17116/terarkh201587239-44)
28. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):63–101. doi: [10.1016/j.crohns.2009.09.009](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009)
29. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(4):529–537. doi: [10.1007/s11605-006-0029-3](https://doi.org/10.1007/s11605-006-0029-3)
30. Scott LJ. Darvadstrocel: A Review in Treatment-Refractory Complex Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *BioDrugs*. 2018;32(6):627–634. doi: [10.1007/s40259-018-0311-4](https://doi.org/10.1007/s40259-018-0311-4)
31. Cao Y, Ding Z, Han C, et al. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(4):851–860. doi: [10.1007/s10620-017-4453-x](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4453-x)
32. Wang R, Yao Q, Chen W, et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):463. doi: [10.1186/s13287-021-02533-0](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02533-0)
33. Cho YB, Park KJ, Yoon SN, et al. Long-term results of adipose-derived stem cell therapy for the treatment of Crohn's fistula. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(5):532–537. doi: [10.5966/sctm.2014-0199](https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0199)
34. Bernardo M, Avanzini M, Ciccocioppo R, et al. Phenotypical/functional characterization of in vitro-expanded mesenchymal stromal cells from patients with Crohn's disease. *Cytotherapy*. 2009;7:825–836. doi: [10.3109/14653240903121260](https://doi.org/10.3109/14653240903121260)
35. Herreros MD, Garcia-Arraz M, Guadalajara H, et al. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):762–772. doi: [10.1097/DCR.0b013e318255364a](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318255364a)
36. Stroumza N, Fuzco G, Laporte J, et al. Surgical treatment of trans-sphincteric anal fistulas with the Fat GRAFT technique: a minimally invasive procedure. *Colorectal Dis*. 2017;19(8):316–319. doi: [10.1111/codi.13782](https://doi.org/10.1111/codi.13782)
37. Tutino R, Di Franco S, Massani M, et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction and platelet concentrates for the treatment of complex perianal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2023;27(2):135–143. doi: [10.1007/s10151-022-02675-0](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02675-0)
38. Ascanelli S, Zamboni P, Campioni D, et al. Efficacy and Safety of Treatment of Complex Idiopathic Fistula-in-Ano Using Autologous Centrifuged Adipose Tissue Containing Progenitor Cells: A Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(10):1276–1285. doi: [10.1097/DCR.0000000000001924](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001924)
39. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79–86. doi: [10.1007/DCR.0b013e3181973487](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181973487)
40. Dozois EJ, Lightner AL, Dietz AB, et al. Durable Response in Patients With Refractory Fistulizing Perianal Crohn's Disease Using Autologous Mesenchymal Stem Cells on a Dissolvable Matrix: Results from the Phase I Stem Cell on Matrix Plug Trial. *Dis Colon Rectum*. 2023;66(2):243–252. doi: [10.1097/DCR.0000000000002579](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002579)
41. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of Injection of Freshly Collected Autologous Adipose Tissue Into Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2208–2216. doi: [10.1053/j.gastro.2019.02.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.005)
42. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells*. 2013;31(11):2575–2581. doi: [10.1002/stem.1357](https://doi.org/10.1002/stem.1357)
43. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(5):629–640. doi: [10.1097/DCR.0000000000001093](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001093)
44. Cao Y, Su Q, Zhang B, et al. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):32. doi: [10.1186/s13287-020-02095-7](https://doi.org/10.1186/s13287-020-02095-7)
45. Hamamoto H, Gorman JH 3rd, Ryan LP, et al. Allogeneic mesenchymal precursor cell therapy to limit remodeling after myocardial infarction: the effect of cell dosage. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):794–801. doi: [10.1016/j.athoracsur.2008.11.057](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.057)
46. Cheng F, Huang Z, Li Z. Mesenchymal stem-cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019;23(7):613–623. doi: [10.1007/s10151-019-02024-8](https://doi.org/10.1007/s10151-019-02024-8)
47. Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarella A, et al. Long-term follow-up of Crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-

- derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:747–755. doi: [10.1016/j.mayocp.2015.03.023](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.023)
48. Vapniarsky N, Arzi B, Hu JC, et al. Concise Review: Human Dermis as an Autologous Source of Stem Cells for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(10):1187–1198. doi: [10.5966/sctm.2015-0084](https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0084)
49. Crop MJ, Baan CC, Korevaar SS, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce explosive T-cell proliferation. *Stem Cells Dev.* 2010;19(12):1843–1853. doi: [10.1089/scd.2009.0368](https://doi.org/10.1089/scd.2009.0368)
50. Cohen CA, Shea AA, Heffron CL, et al. Intra-abdominal fat depots represent distinct immunomodulatory microenvironments: a murine model. *PLoS One.* 2013;8(6):664–677. doi: [10.1371/journal.pone.0066477](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066477)
51. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012;21(14):2724–2752. doi: [10.1089/scd.2011.0722](https://doi.org/10.1089/scd.2011.0722)
52. Гатиатулина Е.Р., Мантурова Н.Е., Димов Г.П., и соавт. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани: механизм действия, перспективы и риски местного применения. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2019;2:43–48. doi: [10.17116/plast.hirurgia201902143](https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902143) / Gatiatulina E.R., Manturova N.E., Dimov G.P., et al. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plastic surgery and aesthetic medicine.* 2019;2:43–48. (in Russ.). doi: [10.17116/plast.hirurgia201902143](https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902143)
53. Liao HT, Chen CT. Osteogenic potential: Comparison between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014;6(3):288–295. doi: [10.4252/wjsc.v6.i3.288](https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.288)
54. Johal KS, Lees VC, Reid AJ. Adipose-derived stem cells: selecting for translational success. *Regen. Med.* 2015;10(1):79–96. doi: [10.2217/rme.14.72](https://doi.org/10.2217/rme.14.72)
55. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells.* 2012;30(5):804–810. doi: [10.1002/stem.1076](https://doi.org/10.1002/stem.1076)
56. Minteer DM, Marra KG, Rubin JP. Adipose stem cells: biology, safety, regulation, and regenerative potential. *Clin Plast Surg.* 2015;42(2):169–179. doi: [10.1016/j.cps.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.007)
57. Zhou C, Li M, Zhang Y, et al. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula-in-ano: an open-label, controlled trial. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):124. doi: [10.1186/s13287-020-01636-4](https://doi.org/10.1186/s13287-020-01636-4)
58. Laureti S, Gionchetti P, Cappelli A, et al. Refractory Complex Crohn's Perianal Fistulas: A Role for Autologous Microfragmented Adipose Tissue Injection. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):321–330. doi: [10.1093/ibd/izz051](https://doi.org/10.1093/ibd/izz051)
59. Gallo G, Tiesi V, Fulginiti S, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in the Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease: An Up-To-Date Review. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11):563. doi: [10.3390/medicina56110563](https://doi.org/10.3390/medicina56110563)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>



Статус генов RAS/ BRAF у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы)

Казаченко Е.А.^{1,2}, Шубин В.П.³, Отставнов С.С.⁴, Цуканов А.С.³,
Хомяков Е.А.^{3,5}

¹Центр дополнительного профессионального и онлайн-образования «ПУСК» МФТИ (Институтский пер., д. 9, Московская область, г. Долгопрудный, 141701, Россия)

²ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, г. Москва, 119991, Россия)

³ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

⁴Лаборатория анализа показателей здоровья населения и цифровизации здравоохранения ФБМФ МФТИ (Институтский пер., д. 9, с. 7, Московская область, г. Долгопрудный, 141701, Россия)

⁵ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире и второе место в структуре онкологической смертности. Генетическая оценка рака толстой кишки является необходимым условием на этапе выбора дальнейшего лечения пациентов. В литературе можно найти множество исследований, которые демонстрируют разнообразную картину распределения драйверных мутаций в генах семейства RAS и гене BRAF при КРР. В данной работе был выполнен критический обзор литературы с целью систематизировать данные об оценке мутационного профиля и генетической гетерогенности мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF у пациентов с КРР в России. Поиск статей проводился в русскоязычных и англоязычных открытых базах данных. В результате было проанализировано 17 российских исследований и 3 англоязычных метаанализа для сравнения с российскими данными.

Мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF, по данным российских и международных исследований, встречаются у пациентов с КРР с частотой около 40%, 4% и 7%, соответственно. Частота встречаемости и конкретная локализация мутаций может зависеть от географического положения и национальности изучаемой когорты. Высокая межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность КРР, особенно по мутациям гена KRAS, оказывает значимое влияние на выбор дальнейшей терапии и подчеркивает необходимость более детального изучения мутационного профиля первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов и отдаленных очагов метастазирования.

В России для определения соматических мутаций при КРР используется несколько молекулярно-генетических методов с различными показателями чувствительности и специфичности, самым распространенным из них является метод ПЦР в реальном времени. Более точными методами диагностики признаны цифровая капельная ПЦР, секвенирование по методу Сэнгера и секвенирование нового поколения, однако каждый из методов обладает своими ограничениями, которые необходимо учитывать при планировании диагностики и исследований. Одним из перспективных направлений в области персонализированной онкологии является изучение вариации числа копий генов, который в дальнейшем может способствовать развитию новых методов лечения КРР.

Несмотря на большое количество исследований, некоторые аспекты мутационного профиля КРР в российских исследованиях все еще остаются малоизученными, в связи с чем требуются дальнейшие исследования пациентов с раком толстой кишки в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, мутационный профиль, гетерогенность, KRAS, BRAF, NRAS

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Казаченко Е.А., Шубин В.П., Отставнов С.С., Цуканов А.С., Хомяков Е.А. Статус генов RAS/BRAF у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 112–125. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>

The RAS/ BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review)

Ekaterina A. Kazachenko^{1,2}, Vitaly P. Shubin³, Stanislav S. Otstanov⁴,
Alexey S. Tsukanov³, Evgeny A. Khomyakov^{3,5}

¹Center for additional professional and online education “PUSK”, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech) (Institutskiy lane, 9, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russia)

²M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU) (Leninskie Gory st., 1, Moscow, 119991, Russia)

³Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

⁴Laboratory for the Analysis of public Health indicators and Digitalization of Healthcare, Phystech school of biological and medical physics of Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech) (Institutskiy lane, 9, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russia)

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT Colorectal cancer (CRC) is the third in prevalence among oncological diseases worldwide and second in the structure of oncological mortality. Genetic assessment of CRC is a necessary stage during selecting further treatment for patients. Many studies demonstrate a diverse distribution of mutations in the KRAS, NRAS, and BRAF genes in CRC. A critical literature review was conducted in order to systematize data on the mutational profile and genetic heterogeneity of these driver mutations in Russian patients with CRC. Articles were searched for in open databases. Totally 17 Russian studies and 3 English meta-analyses were analyzed for comparison with Russian data. Mutations in the KRAS, NRAS, and BRAF genes, according to Russian and international studies, are found in 40%, 4%, and 7% in CRC patients, respectively. The frequency and specific localization of mutations may depend on the geographical location and nationality of the cohort. High intertumoral and intratumoral heterogeneity in CRC, especially in KRAS gene mutations, significantly influences the choice of further therapy and underscores the need for more detailed study of the mutational profile of the primary tumor, affected lymph nodes, and distant metastases. In Russia, several molecular genetic methods are used to determine somatic mutations in CRC with different sensitivity and specificity, the most common is real-time PCR. More accurate diagnostic methods include digital droplet PCR, Sanger sequencing, and next-generation sequencing, but each method has its limitations that must be considered when planning diagnostics and research. The promising directions in personalized oncology is the study of gene copy number variations, which may contribute to the development of new methods for treating CRC in the future. Despite the large number of studies, some aspects of the mutational profile of CRC in Russian studies remain poorly understood, which is why further research is needed on patients with colorectal cancer in Russia.

KEYWORDS: Colorectal cancer, mutation profile, heterogeneity, KRAS, BRAF, NRAS

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kazachenko E.A., Shubin V.P., Otstanov S.S., Tsukanov A.S., Khomyakov E.A. The RAS/BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):112–125. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Казаченко Екатерина Александровна, студентка I года обучения магистратуры «Прикладной анализ данных в медицинской сфере» Центр «ПУСК» МФТИ; Институтский переулок, д. 9, Московская область, Долгoprудный, 141701, Россия; тел.: +7 (926) 972-19-22; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ekaterina A. Kazachenko, I year student of the Master's degree in “Applied Data Analysis in the medical field”, center for additional, additional professional and online education “PUSK”, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech), 9 Institutskiy lane, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russian Federation; phone: +7 (926) 972-19-22; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru

Дата поступления — 24.04.2024

Received — 24.04.2024

После доработки — 26.06.2024

Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространенности среди всех онкологических заболеваний в мире и второе место в структуре онкологической смертности [1]. Факторы окружающей среды, образ жизни, характер питания, а также генетическая предрасположенность и некоторые сопутствующие заболевания играют ключевую роль в этиологии КРР [2–6]. По мировым оценкам примерно в 90–95% случаев КРР возникает у людей без наследственных генетических мутаций за счет приобретенных соматических и эпигенетических модификаций [7].

Развитие молекулярно-генетических технологий и методов исследования привело к тому, что

на сегодняшний день оценка мутационного профиля опухоли является стандартной клинической практикой [8]. На поздних стадиях заболевания выбор схемы лечения и дальнейший прогноз во многом зависят от мутационного статуса опухоли [8]. В подавляющем большинстве случаев колоректальные опухоли содержат мутации в генах KRAS, BRAF, APC, TP53, PIK3CA, NRAS, SMAD4 [9,10]. Соматические мутации в таких генах активируют несколько сигнальных путей, в частности RAS-RAF-МАРК и PI3K-PTEN-AKT, которые приводят к неконтрольному росту клеток, пролиферации и прогрессии злокачественности. По данным исследований, мутации в онкогенах семейства RAS (гены KRAS и NRAS) обнаруживаются примерно в половине случаев КРР, при этом доля мутаций

в *KRAS* составляет 13–66% случаев, а *NRAS* — только 2–9,5% [10,11,12–19,20–24]. У 1–17% пациентов с КРР имеется мутация в онкогенах семейства *RAF* [10,11,13–16,20,22–24].

С 2004 года, когда «Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств» (с англ. Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение химиотерапевтического моноклонального препарата цетуксимаб больным с метастатическим колоректальным раком, направленного против рецептора эпидермального фактора роста (с англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) [25], началась эра таргетных препаратов. Онкогены *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* играют решающую роль в определении степени чувствительности опухоли к такой терапии, при этом мутации в упомянутых генах приводят к полной или частичной резистентности [2,13,20,26–29]. Однако не всегда наличие дикого типа гена связано с полным ответом, что может быть обусловлено наличием дополнительных генетических изменений, связанных с резистентностью [30].

Таким образом, генетическая оценка опухолей толстой кишки является необходимым условием на этапе выбора дальнейшего лечения пациентов. В настоящее время в литературе можно найти множество исследований, представляющих результаты оценки мутационного профиля и генетической гетерогенности КРР в различных странах, которые демонстрируют разнообразную картину распределения изучаемых мутаций. В отечественной периодической литературе этим фундаментальным вопросам уделяется неоправданно мало внимания. Имеющиеся сведения о мутационном профиле КРР весьма разнородны и разрозненны. Более того, результаты российских исследований не учитываются в большинстве международных метаанализов. По этим причинам нами был проведен критический обзор литературы с целью систематизировать данные об оценке мутационного профиля и генетической гетерогенности мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* у пациентов с колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск русскоязычных публикаций производился в научной электронной библиотеке eLIBRARY и базе данных КиберЛенинка по следующим ключевым словам: «колоректальный рак», «*KRAS*», «*NRAS*», «*BRAF*». Таким образом, найдено 389 статей (264 — в eLIBRARY, 125 — в КиберЛенинке), из которых было отобрано 18 исследований. Поиск проводился одним исследователем. В анализ были включены клинические исследования, выполненные на территории

РФ, в которых в качестве результатов приводились статистические данные о частоте встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* у пациентов с КРР любой стадии, а также в зависимости от пола, локализации первичной опухоли, степени дифференцировки. Поиск не ограничивался полнотекстовыми журнальными статьями: в ходе поиска также рассматривались результаты исследований, опубликованные в виде тезисов конференции или доступные только в виде резюме к исследованию. При наличии необходимой информации (частота встречаемости изучаемых мутаций, другие клинико-демографические характеристики) такие исследования также включались в анализ. Таким образом, по каждому признаку результаты заносились в сводные таблицы. Дублирующие исследования (3 исследования) были исключены из анализа. Количественный метаанализ не проводился, так как не являлся целью данного обзора. В качестве сравнения частоты встречаемости тех или иных параметров и характеристик мутаций были проанализированы международные метаанализы. Поиск англоязычных публикаций производился в базах данных Scopus, Cochrane, EMBASE по следующим ключевым словам: «colorectal cancer», «meta-analysis», «*KRAS*», «*NRAS*», «*BRAF*». В результате поиска в англоязычных базах данных было найдено 2 исследования, проведенные на территории РФ, которые также были включены в обзор. Таким образом, проанализировано всего 17 российских исследований. Для сравнения с российскими данными было найдено 3 метаанализа, которые были включены также в сводные таблицы.

Роль генов KRAS, NRAS, BRAF в канцерогенезе колоректального рака

В развитии рака толстой кишки выделяют 3 основных пути канцерогенеза: классический, зубчатый и воспалительный. Классический путь ассоциирован с хромосомной нестабильностью (с англ. Chromosomal instability, CIN), зубчатый путь — с гиперметилированием CpG островков (с англ. CpG island methylator phenotype, CIMP) и микросателлитной нестабильностью (с англ. Microsatellite instability, MSI) [31]. Воспалительный — самый редкий путь канцерогенеза, встречающийся примерно в 2% от всех случаев КРР [32].

В результате хромосомной нестабильности возникают различные количественные и структурные изменения в хромосомах, которые могут затрагивать протоонкогены и опухолевые гены-супрессоры. Чаще всего мутации обнаруживаются в гене-супрессоре опухоли *APC* (adenomatous polyposis coli), протоонкогенах семейства *RAS* (гены *KRAS*, *NRAS*) и *RAF* (ген *BRAF*), и гене-супрессоре опухоли *TP53* [2].

Семейство протоонкогенов RAS играет роль регулятора рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR), ограничивая рост, пролиферацию, миграцию и дифференциацию клеток. Синтезируемые ими белки, как продукт транскрипции и трансляции генов семейства RAS, в клетке играют роль сигнального посредника между рецептором EGFR и дальнейшими сигнальными путями внутри клетки — RAF-МЕК-ERK и PI3K-AKT-mTOR, которые, в свою очередь, активируют дальнейшую пролиферацию и дифференцировку клетки. В ходе передачи сигнала от EGFR происходит активация белков RAS за счет присоединения молекулы гуанозинтрифосфата. После выполнения своей функции белки теряют один фосфатный остаток, что приводит к их инактивации. Таким образом, в клетке происходит естественный контроль сигналов факторов роста. При возникновении мутации в одном из генов этого семейства процесс инактивации нарушается, что ведет к накоплению белков в активной форме. Это приводит к избыточной активации сигнального каскада, а в дальнейшем — к неограниченному делению клеток с потерей дифференцировки. При этом локализация мутации в гене (*KRAS* или *NRAS*), определяет дальнейшую структуру синтезируемых белков, характер их влияния и свойства опухоли [33,34].

Ген *BRAF* кодирует белок одного из представителей серин/треониновых протеинкиназ семейства RAF, который также играет ключевую роль в канцерогенезе КРР. Аналогично семейству белков RAS он выполняет сигнальную функцию и является нижестоящим посредником после *KRAS/NRAS*. После активации, *BRAF* запускает дальнейший каскад передачи сигнала МЕК-ERK, вследствие чего в клетке активируются процессы пролиферации, дифференцировки и угнетения апоптоза [35]. Для естественной регуляции сигнального пути существуют механизмы биологической обратной связи, а также ограниченное время существования белка *BRAF* в активной форме [36]. В результате мутации в гене *BRAF* появляются новые структурно-функциональные формы синтезируемого фермента, которые не отвечают процессам естественной регуляции, что ведет к избыточным и не контролируемым процессам злокачественной прогрессии. Таким образом, белки *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* являются ключевыми звеньями сигнального пути эпидермального фактора роста. Мутации в соответствующих генах ведут к потере регуляции, неконтролируемой активации процессов роста, деления и дифференцировки и повышенной выживаемости клеток, что ведет к дальнейшей злокачественной трансформации. Такие генетические модификации могут возникать как на ранних (ключевые или драйверные мутации), так и на поздних (III-IV) стадиях КРР при прогрессировании и метастазировании. Кроме того, мутации

в гене *KRAS* считаются ведущими в процессе перехода аденомы в аденокарциному [2].

Частота встречаемости мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF у пациентов с КРР

Несмотря на большое число данных по частоте встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* при КРР, до сих пор некоторые популяции исследованы недостаточно. Это обусловлено применением разных методов и подходов молекулярной диагностики. В российской популяции частота мутаций в гене *KRAS* варьирует от 28% до 53% среди всех пациентов с КРР (Табл. 1). Частота встречаемости мутаций генов *NRAS* и *BRAF* варьирует в пределах 1,4–9% и 0,04–14%, соответственно. В литературе можно встретить также анализ частоты встречаемости мутаций при КРР в зависимости от страны или географического положения и национальности. Такой метаанализ был проведен на основе данных из Азии, Европы, Америки и Австралии, но без учета российских данных [37]. По результатам было установлено, что частота встречаемости мутации в гене *KRAS* и *BRAF* варьировала в значительной степени в зависимости от географического положения ($p = 0,025$ и $p = 0,002$, соответственно) [37]. Другое исследование не выявило значимых различий в частоте встречаемости мутаций в гене *KRAS* при анализе различных национальностей (европейцы, южноамериканцы, популяция Ближнего Востока и Азии) ($p = 0,34$), однако были найдены статистически значимые различия по частоте встречаемости мутации в гене *BRAF* ($p = 0,025$) [38]. По результатам исследования Мартынова А.С. и соавт., мутация в гене *BRAF* статистически значимо реже встречалась у жителей южных регионов РФ и Северного Кавказа ($p = 0,0007$) [39].

По данным метаанализа Bylisma и соавт. [55], мутации в *KRAS* встречаются примерно с одинаковой частотой в правой и левой половине толстой кишки у пациентов с метастатическим КРР, но существуют и другие данные. Так, в исследовании более 19 тысяч пациентов с КРР в США мутации в гене *KRAS* достоверно чаще встречались при правосторонней локализации первичной опухоли ($p < 0,01$) [18]. По данным китайского исследования также были получены статистически значимые различия в частоте встречаемости мутации в гене *KRAS* с преобладанием в правой половине ободочной кишки по сравнению с левой половиной ($p < 0,0001$) [10]. В российской выборке больных наблюдается противоположная тенденция. Более чем в половине случаев мутации гена *KRAS* были выявлены у пациентов с левосторонней локализацией опухоли ($p < 0,05$) [42] (за исключением пациентов с мутацией p.Gly13Asp — 60–83% пациентов с правосторонним раком) [42,43,46,56].

Таблица 1. Частота встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* при колоректальном раке по данным разных российских исследований**Table 1.** The frequency of mutations in the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes in colorectal cancer according to Russian studies

Российские исследования	Число пациентов в исследовании	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>BRAF</i>
Тельшева Е.Н. (Москва) [40]	355	40,6%	1,4%	6,2%
Шубин В.П. (Москва) [41] *IV стадия КРР	45	53,3%	6,7%	6,7%
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	153	39,2%	4,6%	3,9%
Кудряшова Е.М. (Иркутск) [43]	325	44,3%	–	–
Оганян К.А. (Санкт-Петербург) [44]	400	45%	2,5%	5,8%
Писарева Е.Е. (Новосибирск) [45]	80	46%	–	3,8%
Беляева А.В. (Санкт-Петербург) [46]	135	35,6%	–	–
Водолажский Д.И. (Ростов-на-Дону) [47]	800	38,6%	–	–
Федянин М.Ю. (Москва) [48]	65	43,1%	3,1%	3,1%
Богомолова И.А. (Ульяновск) [49]	37	37,8%	5,4%	8,2%
Федорова П.А. (Санкт-Петербург) [50]	321	43%	9%	14%
Брежнев Д.Г. (Курск) [51]	25	28%	8%	8%
Мусаелян А.А. (Санкт-Петербург) [52]	200	44%	1,5%	9%
Сакаева Д.Д. (Уфа, Казань) [53] *IV стадия КРР	317	29,9%	2,6%	–
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	8355	49,5%	4,7%	6,7%
Логинова А. (Москва) [54]	489	–	–	7%
Средние показатели частоты		41,2%	4,5%	6,9%
Данные международного метаанализа				
E. Levin-Sparenberg [37] *IV стадия КРР	77104	35,9%	4,1%	7,1%

При изучении мутации в гене *NRAS* не было выявлено значимой зависимости с локализацией опухоли, глубиной инвазии и другими онкологическими параметрами [10,44,55,57]. В связи с достаточно небольшой частотой встречаемости мутаций в гене *NRAS* как в России, так и в мире (около 4%) отдельные параметры у пациентов с данной мутацией оценить достаточно сложно, более того — в российской литературе отсутствуют данные о взаимосвязи локализации первичной опухоли и мутации в *NRAS*. Для получения более достоверных данных необходимо большее количество пациентов и результаты метаанализов.

Результаты некоторых российских и международных исследований в отношении взаимосвязи мутаций гена *BRAF* при КРР и локализации первичной опухоли демонстрируют различные данные. Так, по данным Логиновой А. и соавт. [54], среди всех пациентов, в чьих опухолях обнаружены мутации в гене *BRAF*, доля опухолей в правой половине ободочной кишки составила 61,8%, в левой половине и прямой кишке — по 17,6%, соответственно. По данным другого российского исследования, доля опухолей с данной мутацией составила 14,6% в правой половине толстой кишки и 3% — в левой половине [44], что примерно соответствует результатам китайского исследования (8,4% — в правой половине ободочной кишки, 1,9% — в левой половине, 1,3% — в прямой кишке) [10]. Помимо этого мутации гена *BRAF* во многих исследованиях также были достоверно связаны с поражением регионарных лимфатических узлов,

более глубокой инвазией первичной опухоли (Т3-4), перинеуральной инвазией и наличием отдаленных метастазов [44,50,57].

В литературе в отношении степени дифференцировки первичной опухоли и наличия той или иной мутации также представлены неоднозначные данные. В китайской популяции у пациентов с КРР опухоли с мутацией в гене *KRAS* чаще имеют высокую или умеренную дифференцировку опухоли, чем низкую дифференцировку (48,3% и 46,1% против 31,3%, соответственно, $p = 0,023$) [10]. Результаты ретроспективного исследования не показали достоверной разницы между частотой встречаемости мутаций гена *KRAS* у пациентов с разной степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,17$) [57]. По данным других китайских исследований было установлено, что мутации гена *BRAF* чаще встречались в низкодифференцированных опухолях, чем в высоко- и умереннодифференцированных ($p < 0,001$) [10].

Данные о частоте встречаемости мутаций в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли в российской популяции достаточно неоднородные и противоречат друг другу, что может быть связано с небольшим количеством анализируемых пациентов и применением разных методов исследования, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований. По данным российского исследования [41], доля мутаций в гене *KRAS* при низкой степени дифференцировки (G3) составила 83%, при умеренной

Таблица 2. Частота встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в зависимости от пола у пациентов с колоректальным раком**Table 2.** Frequency of mutations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes depending on gender in patients with colorectal cancer

	Число пациентов с мутациями	Пол		p-value
		Мужской	Женский	
KRAS				
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	60 / 74 (81%)	28 (46,7%)	32 (53,3%)	
Кудряшова Е.М. (Иркутск) [43]	144 / 325 (44,3%)	65 (45,1%)	79 (54,9%)	
Мазуренко Н.Н. (Москва) [56]*	208 / 573 (36,3%)	122 (58,7%)	86 (41,3%)	0,017
Водолажский Д.И. (Ростов-на-Дону) [47]*	309 / 800 (38,6%)	128 (41,4%)	181 (58,6%)	
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	4137 / 8335 (49,6%)	1949 (47,1%)	2188 (52,9%)	< 0,0001
NRAS				
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	7 / 74 (9,5%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	–
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	389 / 8335 (4,7%)	221 (56,8%)	168 (43,2%)	0,004
BRAF				
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	6 / 74 (8,1%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	–
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	556 / 8335 (6,7%)	204 (36,8%)	352 (63,2%)	< 0,0001
Логинова А. (Москва) [54]	34/489 (7%)	11 (32,4%)	23 (67,6%)	–

Примечание: * в исследованиях был изучен только 2-й экзон гена *KRAS*

(G2) — 50%. По другим данным, доля мутаций в гене *KRAS* при высокой и умеренной степени дифференцировки составила 48,9%, а при низкой — 33,3% с достижением статистически значимой разницы ($p = 0,0047$) [44]. Для опухолей с мутациями в генах *BRAF* и *NRAS* статистически значимых различий в дифференцировке не установлено [44].

В отношении частоты встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* по возрасту и полу, также нет единой тенденции во всех изучаемых исследованиях. По одним данным, мутации гена *KRAS* чаще встречаются у женщин и особенно женщин старше 55 лет [37,39,42,47,53,56,57], в то время как другие исследования демонстрируют отсутствие разницы в отношении женского пола и более старшего возраста (Табл. 2) [10,37,44]. В российском многоцентровом исследовании были получены интересные данные по результатам анализа частоты встречаемости мутаций гена *KRAS* в 3 городах: более высокая частота у женщин в Казани, а в Новгороде и Уфе — у мужчин [53].

Частота встречаемости мутаций гена *BRAF*, как по данным Огнерубова Н.А. [42] и Мартыанова А.С. [39], так и по данным трех международных исследований, статистически значимо выше у женщин ($p = 0,018$ [37], $p = 0,024$ [58], $p = 0,001$ [57]).

В отношении мутаций гена *NRAS* также существуют противоречивые данные в отношении пола: по некоторым исследованиям частота встречаемости до 2 раз выше у женщин [42,47], а в некоторых исследованиях — значимо чаще у мужчин [39], по результатам других исследований, в том числе и международных, взаимосвязи с полом и другими демографическими параметрами и мутацией гена *NRAS* нет [10,37,44,49,57].

Таким образом, частота встречаемости мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* в России соответствует подобной частоте во всем мире. Однако при учете таких параметров, как локализация первичной опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки, половая принадлежность и возраст пациентов, российские и международные данные имеют некоторые различия. Более того, при сравнении исследований, проведенных на территории РФ, результаты также расходятся. По некоторым параметрам невозможно провести анализ у пациентов с изучаемыми мутациями в российских исследованиях. Предположительно, это может быть связано с малым числом включенных в анализ пациентов. Для получения более надежных данных требуются многоцентровые исследования с большой выборкой.

Гетерогенность мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*

Концепция опухолевой гетерогенности подразумевает, что на стадии инициации процесса канцерогенеза ключевые мутации могут происходить в различных генах. Кроме того, было установлено, что даже конкретная локализация мутации в рамках одного гена также может отличаться. Так, например, по результатам исследования китайской популяции, мутации в гене *KRAS* затрагивают второй, третий и четвертый экзоны в 40%, 1,4%, 4,1%, соответственно [10]. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями, как международными, так и российскими, с наибольшей частотой поражения второго экзона [19,40,42–44,47,52,53,56]. Во втором экзоне мутации чаще всего затрагивали кодоны 12 и 13 [10,11,16,19,42,58,59]. По данным исследований китайской и малайзийской популяции, частота мутаций в гене *KRAS* в кодоне 12 составила около 80%, в кодоне 13 — 21% [10,19].

Таблица 3. Спектр мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*
Table 3. Mutation spectrum of *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes

Российские исследования	p.Gly12Asp	p.Gly13Asp	p.Gly12Val	p.Gly12Ala	p.Gly12Cys	p.Gly12Ser	p.Gly12Arg
KRAS							
Тельешева Е.Н. (Москва) [40]	39,7%	22,6%	17,1%	8,2%	6,2%	4,8%	1,4%
Кудряшова Е.М. (Иркутск) [43]	25,7%	20,1%	20,8%	8,3%	3,5%	6,25%	1,4%
Мазуренко Н.Н. (Москва) [56]	33,7%	12,5%	32,7%	8,7%	3,4%	7,2%	0,9%
Писарева Е.Е. (Новосибирск) [45]	13%	15%	6%	4%	5%	3%	1%
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	20%	8,3%	25%	16,6%	1,7%	–	3,3%
Водолажский Д.И. (Ростов-на-Дону) [47]	44,3%	17,4%	16,5%	8,7%	7,1%	3,8%	2,2%
Мартьянов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	28,8%	17,6%	21,1%	5%	6,7%	4,8%	1%
Средние показатели частоты	29,3%	16,2%	19,9%	8,5%	4,8%	5%	1,6%
Данные международного метаанализа							
Peeters M. [58] *IV стадия КРР	27,2%	16,8%	24,1%	6,6%	7,6%	5,3%	1%
NRAS							
	p.Gly12Asp	p.Gly13Arg	p.Gly12Cys	p.Gln61Arg	p.Gln61Lys	p.Gln61His/Leu	p.Ala146Thr
Мартьянов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	17,2%	4,6%	3,6%	15,2%	24,42%	9,8%/ 4,9%	–
Данные международного метаанализа							
Peeters M. [58] *IV стадия КРР	18,3%	8,7%	4,8%	14,4%	32,7%	5,8%	1,9%
BRAF							
	p.Val600Glu	D594G	D594N	G596R	F595L	K601N	L597R
Мартьянов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	91,7%	4,3%	1,3%	0,5%	0,4%	0,4%	0,4%
Логонова А. [54]	82,4%				17,6%		

По данным исследования европейской популяции, мутации в кодоне 13 встречаются незначительно чаще (32% от всех мутаций в гене *KRAS*) [16]. Среди российских исследований (Табл. 3) частота встречаемости мутаций в кодонах 12 и 13 соответствует международным данным.

Самыми распространенными мутациями в кодонах 12 и 13 являются с.35G>A (p.Gly12Asp), с.38G>A (p.Gly13Asp) и с.35G>T (p.Gly12Val). В литературе представлены достаточно неоднородные данные с большим разбросом частоты встречаемости. Так, в отдельных самостоятельных исследованиях приводятся следующие данные о локализации мутаций в гене *KRAS*: с.35G>A (p.Gly12Asp) — 35–57,9%, с.35G>T (p.Gly12Val) — 20–25%, с.38G>A (p.Gly13Asp) — 13–57,9% [10,11,19,59]. Однако, по данным метаанализа, частота встречаемости мутации с.35G>A (p.Gly12Asp) и с.38G>A (p.Gly13Asp) все же ниже, чем в отдельно представленных исследованиях (27,2% и 16,8%, соответственно) [58].

Частота встречаемости определенных мутаций гена *KRAS* также может зависеть и от локализации первичной опухоли. При этом, по данным российского исследования, в правой половине ободочной кишки чаще встречалась мутация с.35G>A (p.Gly12Asp) (до 83%), в левой половине чаще встречалась с.35G>T (p.Gly12Val), в прямой кишке — обе мутации с одинаковой частотой около 30% [56].

Частоту встречаемости различных мутаций в гене *BRAF*, по данным российских и зарубежных исследований, полноценно оценить не удалось, так как

в большинстве найденных исследований определялась в основном только самая распространенная локализация мутаций в гене *BRAF* (p.Val600Glu) [40], и только в паре исследований представлен весь спектр локализаций с указанием частоты встречаемости [39,54], где мутация p.Val600Glu встречается более чем в 80–90% случаев. Полный спектр локализаций мутации в гене *NRAS* описан в единственном исследовании [39], в то время как в других исследованиях описаны лишь единичные мутации (p.Gly12Asp [52], p.Gln61Lys [40]).

В зависимости от того, какая мутация имеется в гене, можно определить степень агрессивности опухоли. Так, по результатам экспериментального исследования, было установлено, что мутация p.Gly12Asp в гене *KRAS* ведет к избыточной MEK-зависимой пролиферации клеток. Такая же мутация (p.Gly12Asp), но в гене *NRAS* в меньшей степени влияет на рост клеток и в основном обеспечивает опухолевым клеткам резистентность к апоптозу [60,61]. Другая мутация (p.Gln61Lys) гена *NRAS* способствует независимой пролиферации, что ведет к облегчению образования метастатических очагов, и в целом обладает похожими свойствами с каноническими мутациями гена *KRAS* [61].

В отношении клинических особенностей течения заболевания при тех или иных мутациях существуют некоторые противоречия. В целом было установлено, что мутации в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* увеличивают частоту первично-генерализованных форм КРР (III–IV стадии) и ухудшают прогноз по сравнению с диким

типом [33,37,42,45,46,52]. При этом установлено, что мутация p.Gly12Asp в гене *KRAS* ассоциирована с достоверно меньшим риском метастазирования [47]. Во многих исследованиях было показано, мутация p.Gly12Val гена *KRAS* значительно чаще была связана с поражением регионарных лимфоузлов и негативным прогнозом по сравнению с другими мутациями [17,62]. Это объясняется более высокой активностью ГТФ-азы при данной мутации [17]. По данным других зарубежных исследований было показано, что в целом мутации гена *KRAS* не были достоверно связаны ни с поражением отдаленных лимфатических узлов, ни с отдаленными метастазами [10], что отчетливо противоречит данным метаанализа [37].

Наличие мутации в гене *BRAF* значительно повышает риск метастазирования и прогрессии опухоли и также ассоциировано с худшим прогнозом у пациентов с КРП [10,26,35,37].

Взаимосвязи между наличием мутации в гене *NRAS* и количеством пораженных лимфоузлов и отдаленных метастазов не было установлено [10,26,37,63].

У пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов (л/у) мутации гена *KRAS* могут присутствовать как в первичной опухоли, так и в лимфатических узлах. По результатам исследования пациентов с пораженными л/у при КРП было показано, что дискордантность по мутационному статусу гена *KRAS* при анализе первичной опухоли и случайно выбранного л/у с метастазом составила 31% среди всех пациентов [16].

При мутации в гене *BRAF* дискордантность между первичной опухолью и пораженным л/у составила 4%. Таким образом, исследователи продемонстрировали достаточно большую гетерогенность между первичным очагом и метастазом в л/у по мутации в гене *KRAS*, при этом по мутации в гене *BRAF* подобная гетерогенность встречается реже [16].

Стоит отметить, что данные исследования имеют сравнительно небольшую выборку пациентов (41 пациент с мутацией в гене *KRAS*), но даже, несмотря на это, полученные результаты подчеркивают необходимость пристального изучения пораженных лимфатических узлов и отдаленных очагов метастазирования.

По данным российских исследований, гетерогенность между первичной опухолью и метастазами по мутациям в гене *KRAS* встречается примерно у 9–16,9% пациентов, а по мутациям в генах *NRAS* и *BRAF* — у 3% пациентов [41,48]. При этом у 18% пациентов с диким типом в первичной опухоли, мутация в гене *KRAS* была выявлена только в метастатическом очаге [48]. Однако другие исследования не продемонстрировали различия в частоте встречаемости мутации в первичной опухоли и метастатических очагах [43].

Кроме межопухолевой гетерогенности по мутациям в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* существует также и внутриопухолевая, которая подразумевает наличие двух разных мутаций в одной опухоли. При изучении этого феномена у пациентов с колоректальным раком Normanno N. и соавт. [20] было установлено, что из 182 образцов опухоли в одном образце были определены 2 различные локализации мутации гена *KRAS* (нет данных о точной локализации). Явление внутриопухолевой гетерогенности также описывается и в российских исследованиях. В работе Тельшевой Е.Н. и соавт. [40] у 1/144 пациента с мутацией в гене *KRAS* в образце опухолевой ткани было выявлено 2 различные локализации мутации (p.Gly12Ala и p.Gly12Ser), а также один случай одновременного выявления мутации в гене *KRAS* (p.Gly12Ala) и гене *NRAS* (p.Asn61Gln). В исследовании Kosmidou V. и соавт. [59] аналогично приводятся данные о выявлении нескольких мутаций гена *KRAS* (в 12 и 13 кодонах) в одном образце опухоли (24 случая). В другом российском исследовании был обнаружен образец, одновременно содержащий мутации в генах *KRAS* p.Gly13Asp и *BRAF* p.Val600Glu [45].

В исследовании Normanno N. и соавт. была изучена доля опухоли, имеющая ту или иную мутацию, и индекс гетерогенности [20]. Так, в результате было установлено, что 60% колоректальных опухолей с мутацией в гене *KRAS* и 77% с мутацией в гене *NRAS* имеют гетерогенность более 70 (более 70% клеток опухоли имеет мутацию). Однако всего лишь 26,7% опухолей с мутацией в гене *BRAF* имеют показатель более 70 со средним значением индекса гетерогенности 54,8 [20].

В исследовании Baldus и соавт. внутриопухолевая гетерогенность мутации в гене *KRAS* в первичной опухоли составила 8% (дикий тип vs мутация гена *KRAS*), а при мутации гена *BRAF* — всего 1% [16].

Как российские исследования, так и международные, демонстрируют достаточно неоднородные результаты с большим разбросом данных, при этом все еще остается спорным и дискуссионным вопрос влияния расовых, этнических и географических особенностей популяций. В российских базах данных отсутствуют какие-либо обобщающие исследования, в том числе учитывающие место проведения. Поэтому тема изучения мутационного профиля колоректального рака остается актуальной.

Прикладное значение мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF

Значительных успехов в лечении колоректального рака удалось добиться с помощью таргетных препаратов [64]. На данный момент в клинической

практике при лечении КРР активно используются два препарата (цетуксимаб и панитумумаб) [65].

Было продемонстрировано, что опухоль с мутацией p.Gly13Asp в гене *KRAS* отвечает на терапию цетуксимабом [28,29]. Но более поздние исследования доказали, что при данной мутации анти-EGFR препараты также не эффективны [66].

Еще одной возможной причиной неэффективности терапии ингибиторами EGFR может быть получение ложноотрицательных результатов секвенирования вследствие внутриопухолевой гетерогенности, которая была подробно описана выше. Особенно высокий уровень наблюдался при мутациях гена *KRAS* как внутри одной опухоли, так и между первичным очагом и метастазами в лимфатические узлы. Более того, недостаточная диагностика или неточный метод верификации мутации может быть также предиктором неэффективности терапии анти-EGFR [16].

Онкоген *BRAF* является ещё одним предиктором реакции на терапию ингибиторами EGFR. Мутации гена *BRAF* обнаруживаются примерно у 7–10% пациентов с КРР и также снижают эффективность терапии анти-EGFR препаратами [67,68].

В литературе активно обсуждается вопрос исследования индекса гетерогенности мутации гена *KRAS* с целью выявления порога чувствительности опухоли к моноклональной анти-EGFR терапии. По результатам некоторых исследований было установлено, что опухоли, в которых частота встречаемости мутации гена *KRAS* в клетках опухоли менее 33%, демонстрировали положительный ответ на терапию FOLFIRI с цетуксимабом (общая частота ответа 70%). В группе пациентов с частотой мутаций гена *KRAS* более 33% частота ответа соответствовала ответу на применение FOLFIRI без цетуксимаба (45,7%). Однако при оценке отдаленных онкологических исходов разницы между двумя группами по показателю безрецидивной выживаемости не было (7.97 vs 8.37 месяцев) [20]. Такие данные могут свидетельствовать о том, что низкое содержание мутантного аллеля *KRAS* достаточно для выработки устойчивости к терапии анти-EGFR препаратами. В упомянутом исследовании также было показано, что наличие мутации в других генах (*PIK3CA*, *TP53*, *BRAF* и др.) при мутации в гене *KRAS* менее 33% статистически значимо выше, чем в опухолях с мутациями в гене *KRAS* более 33%. Таким образом, наличие даже небольшой доли клеток с мутациями будет препятствовать ответу на подобранную терапию.

В отношении колоректальных опухолей с мутацией в гене *BRAF* известно, что при мутации *BRAF* V600E опухоль ассоциирована с резистентностью к терапии [69]. В настоящее время ведутся исследования по поиску препаратов, ингибирующих активность сигнальных путей при мутациях в *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, однако

ни один из препаратов на данный момент еще не используется в практике. В экспериментальных исследованиях была показана высокая эффективность аллель-специфичного ингибитора мутации p.Gly12Cys гена *KRAS* [33].

Методы диагностики мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF

В настоящее время для определения соматических мутаций при КРР в нашей стране используется сразу несколько молекулярно-генетических методов с различными показателями чувствительности и специфичности, а также своими требованиями к минимальному содержанию опухолевых клеток в образце.

Самым распространенным в России является метод ПЦР в реальном времени для диагностики наиболее частых соматических вариантов в гене *KRAS*. К плюсам данной методики можно отнести наименьшую себестоимость и возможность использования образцов с содержанием опухолевых клеток от 10%, а также диагностическую чувствительность более 90%. При этом такие тест-системы позволяют выявлять только 7 известных вариантов во 2 экзоне гена *KRAS*, соответственно, не изучая мутаций в 3 и 4 экзонах данного гена. Таким образом, в случае, когда мутация у пациента не обнаружена, необходимо проведение дальнейшего исследования образца опухоли для выяснения наличия тех вариантов, которые не входят в тест-систему [8,70].

Цифровая капельная ПЦР является более точным методом, чем ПЦР в реальном времени, так как выявление мутации возможно даже при содержании менее 1% опухолевых клеток в образце [33]. Именно поэтому цифровая капельная ПЦР используется в диагностике циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с колоректальным раком. По результатам исследований, такой метод предоперационной диагностики мутаций в гене *KRAS* продемонстрировал чувствительность до 83% и специфичность до 91%, однако только у 73% пациентов впоследствии было подтверждено наличие мутации в опухоли [71,72]. Данный метод также ограничен небольшим спектром изучаемых мутаций и при этом существенно дороже, чем метод ПЦР в реальном времени [33].

Следующий вариант диагностики статуса генов *RAS/BRAF* — это секвенирование по методу Сэнгера [10,40,41,43,45,48,49,57,58]. Преимуществом данного метода является возможность распознавания всех имеющихся точечных мутаций в генах *RAS/BRAF* [8,70]. Показатели чувствительности и специфичности секвенирования по методу Сэнгера превышают показатели ПЦР тест-систем, используемых в России. При этом к отрицательным моментам можно отнести

более высокую стоимость и требование к образцу — не менее 50% опухолевых клеток в образце [8]. Для повышения содержания опухолевых клеток в изучаемом материале могут применяться дополнительные этапы подготовки препарата (лазерная микродиссекция препарата опухоли) [45].

Метод секвенирования нового поколения (NGS — new generation sequencing) является еще одним методом детекции мутаций [10,20,33,73]. Метод не ограничен использованием стандартных наборов, поэтому может быть использован для диагностики, в том числе редких мутаций. Для достижения максимальной точности метода необходимо содержание опухолевых клеток более 1% [33]. Однако основным ограничением метода является самая высокая стоимость по сравнению с другими методами [33]. Метод NGS также может быть использован в диагностике циркулирующей опухолевой ДНК, а его эффективность не уступает цифровой капельной ПЦР [74].

Одним из перспективных направлений в области персонализированной онкологии — изучение вариации числа копий генов (CNV — Copy Number Variation). Подсчет количества копий может быть осуществлен на основании результатов NGS или цифровой капельной ПЦР. На данный момент в рамках экспериментальных исследований изучаются различные варианты копийности мутаций для классификации подтипов опухоли, определения влияния этих изменений на фенотип опухоли и чувствительность к проводимой терапии [75–77]. Так, например, было установлено, что наличие CNV гена *KRAS* при раке поджелудочной железы, также как и мутации в гене *KRAS*, ухудшает прогноз и снижает чувствительность опухоли к химиотерапии (ингибиторами MEK) [75]. В развитии колоректального рака роль CNV до конца не определена. Исследования на данный момент говорят о том, что данный феномен может играть определенную роль у некоторой когорты пациентов с наследственным КРР [78]. В другом исследовании были определены возможные механизмы резистентности муцинозных колоректальных опухолей к терапии 5-фторурацилом, оксалиплатином и иринотеканом, связанные с CNV [76]. Другие исследования подчеркивают, что в развитии колоректального рака могут играть намного более сложные механизмы взаимодействия, включающие CNV и aberrantную экспрессию мРНК и длинной некодирующей РНК [79]. Изучение CNV для определения генетических паттернов и классификации подтипов опухолей поможет в дальнейшей разработке и поиске возможных путей лечения онкологических заболеваний, в том числе и колоректального рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор литературы показал, что драйверные мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, по данным российских и международных исследований, встречаются у пациентов с колоректальным раком с частотой, в среднем, около 40%, 4% и 7%, соответственно. При этом в российской популяции мутации в большей степени преобладают в опухолях левой половины ободочной кишки и прямой кишки. Частота встречаемости тех или иных мутаций, а также конкретная её локализация может зависеть от географического положения и национальности изучаемой когорты. Высокая межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность КРР, особенно по мутациям гена *KRAS*, оказывает значимое влияние на выбор дальнейшей терапии и подчеркивает необходимость более детального изучения мутационного профиля первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов и отдаленных очагов метастазирования. Несмотря на большое количество исследований, некоторые аспекты мутационного профиля колоректального рака в рамках российской популяции все еще остаются малоизученными, в связи с чем требуются дальнейшие исследования пациентов с раком толстой кишки в России. Развитие новых перспективных методов изучения канцерогенеза колоректального рака необходимо для дальнейшего определения взаимосвязи генетических изменений и поиска новых направлений для персонализированной медицины.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция статьи: Шубин В.П., Хомяков Е.А.
Сбор и обработка материалов: Казаченко Е.А.
Написание черновика статьи: Казаченко Е.А.
Редактирование: Шубин В.П., Цуканов А.С., Хомяков Е.А., Отставнов С.С.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: Vitaly P. Shubin, Evgeny A. Khomyakov
Collection and processing of the material: Ekaterina A. Kazachenko
Writing of the draft: Ekaterina A. Kazachenko
Editing: Vitaly P. Shubin, Alexey S. Tsukanov, Evgeny A. Khomyakov, Stanislav S. Otstanov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Казаченко Екатерина Александровна — студентка I года обучения магистратуры «Прикладной анализ данных в медицинской сфере» Центр «ПУСК» МФТИ; аспирант I года обучения ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0001-6322-7016

Шубин Виталий Павлович — к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3820-7651

Отставнов Станислав Сергеевич — к.э.н., заведующий лабораторией анализа показателей здоровья населения и цифровизации здравоохранения Физтех-школы биологической и медицинской физики МФТИ; ORCID 0000-0003-2043-495X

Цуканов Алексей Сергеевич — д.м.н., главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8571-7462

Хомяков Евгений Александрович — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ассистент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНО Минздрава России; ORCID 0000-0002-3399-0608

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ekaterina A. Kazachenko — 0000-0001-6322-7016

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651

Stanislav S. Otstanov — 0000-0003-2043-495X

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

Evgeny A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660) Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology.* 2018;85(1–2):72–84. doi: [10.1159/000486721](https://doi.org/10.1159/000486721) Epub 2018 Feb 7. PMID: 29414818.
- Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut.* 2023;72(2):338–344. doi: [10.1136/gutjnl-2022-327736](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736) Epub 2022 Sep 8. PMID: 36604116.
- Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2019 Dec;16(12):713–732. doi: [10.1038/s41575-019-0189-8](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8) Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455888.
- Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients.* 2019 Jan 14;11(1):164. doi: [10.3390/nu11010164](https://doi.org/10.3390/nu11010164) PMID: 30646512; PMCID: PMC6357054.
- Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):16–22. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22) EDN YVSHGB / Pikuov D.Y., Toboeva M.K., Tsukanov A.S. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):16–22. (In Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22)
- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–62; quiz 263. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435) Epub 2015 Feb 3. PMID: 25645574; PMCID: PMC4695986.
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(№ 3S2-1):401–54. doi: [10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454) — EDN BMPEEE. / Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for the drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant tumors.* 2022;12(№ 3S2-1):401–54. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454)
- Huang D, Sun W, Zhou Y, et al. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2018; Mar;37(1):173–187. doi: [10.1007/s10555-017-9726-5](https://doi.org/10.1007/s10555-017-9726-5) PMID: 29322354.
- Zhang J, Zheng J, Yang Y, et al. Molecular spectrum of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Chinese colorectal cancer patients: Analysis of 1,110 cases. *Sci Rep.* 2015;5:18678. doi: [10.1038/srep18678](https://doi.org/10.1038/srep18678) PMID: 26691448; PMCID: PMC4687048.
- Mirzapoor Abbasabadi Z, Hamed Asl D, Rahmani B, et al. KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutation rates, clinicopathological association, and their prognostic value in Iranian colorectal cancer patients. *J Clin Lab Anal.* 2023;37(5):e24868. doi: [10.1002/jcla.24868](https://doi.org/10.1002/jcla.24868) Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930789; PMCID: PMC10098058.
- Bando H, Yoshino T, Shinozaki E, et al. Simultaneous identification of 36 mutations in KRAS codons 61and 146, BRAF, NRAS, and PIK3CA in a single reaction by multiplex assay kit. *BMC Cancer.* 2013;13:405. doi: [10.1186/1471-2407-13-405](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-405) PMID: 24006859; PMCID: PMC3844320.
- Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, et al. Clinical usefulness of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(4):670–7. doi: [10.1007/s10147-012-0422-8](https://doi.org/10.1007/s10147-012-0422-8) Epub 2012 May 26. PMID: 22638623.
- Bagadi SB, Sanghvi M, Nair SB, et al. Combined mutational analysis of KRAS, NRAS and BRAF genes in Indian patients with colorectal carcinoma. *Int J Biol Markers.* 2012;27(1):27–33. doi: [10.5301/IJBM.2012.9108](https://doi.org/10.5301/IJBM.2012.9108) PMID: 22427190.
- Simi L, Pratesi N, Vignoli M, et al. High-resolution melting analysis for rapid detection of KRAS, BRAF, and PIK3CA gene mutations in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(2):247–53. doi: [10.1309/LWDY1AXHXUULNVHQ](https://doi.org/10.1309/LWDY1AXHXUULNVHQ) PMID: 18628094.
- Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, et al. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):790–9. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2446](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2446) Epub 2010 Jan 26. PMID: 20103678.
- Hayama T, Hashiguchi Y, Okamoto K, et al. G12V and G12C mutations in the gene KRAS are associated with a poorer prognosis in primary colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(8):1491–1496. doi: [10.1007/s00384-019-03344-9](https://doi.org/10.1007/s00384-019-03344-9) Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309326.
- Scott A, Goffredo P, Ginader T, et al. The Impact of KRAS Mutation on the Presentation and Prognosis of Non-Metastatic Colon Cancer: an Analysis from the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(6):1402–1410. doi: [10.1007/s11605-020-04543-4](https://doi.org/10.1007/s11605-020-04543-4) Epub 2020 Mar 3. PMID: 32128676.

19. Hasbullah HH, Sulong S, Che Jalil NA, et al. *KRAS* Mutational Profiles among Colorectal Cancer Patients in the East Coast of Peninsular Malaysia. *Diagnostics*. 2023;13(5):822. doi: [10.3390/diagnostics13050822](https://doi.org/10.3390/diagnostics13050822) PMID: 36899966; PMCID: PMC10001354.
20. Normanno N, Rachiglio AM, Lambiase M, et al. Heterogeneity of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1710–4. doi: [10.1093/annonc/mdv176](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv176) Epub 2015 Apr 7. PMID: 25851630.
21. Irahara N, Baba Y, Noshio K, et al. *NRAS* mutations are rare in colorectal cancer. *Diagnostic Mol Pathol*. 2010;19(3):157–63. doi: [10.1097/PDM.0b013e3181c93fd1](https://doi.org/10.1097/PDM.0b013e3181c93fd1) PMID: 20736745; PMCID: PMC2929976.
22. Berg M, Danielsen SA, Ahlquist T, et al. DNA Sequence Profiles of the Colorectal Cancer Critical Gene Set *KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53* Related to Age at Disease Onset. *PLoS One*. 2010;5(11):e13978. doi: [10.1371/journal.pone.0013978](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013978) PMID: 21103049; PMCID: PMC2980471.
23. Ling Y, Ying JM, Qiu T, et al. Detection of *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *EGFR* gene mutations in colorectal carcinoma. *Chinese J Pathol*. 2012;41(9):590–4. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.09.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.09.004) PMID: 23157825.
24. Hsieh LL, Er TK, Chen CC, et al. Characteristics and prevalence of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis in Taiwanese population. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19–20):1605–11. doi: [10.1016/j.cca.2012.04.029](https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.04.029) Epub 2012 May 8. PMID: 22579930.
25. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2004;64(1):109–18; discussion 119–121. doi: [10.2165/00003495-200464010-00007](https://doi.org/10.2165/00003495-200464010-00007) PMID: 14723561.
26. Therkildsen C, Bergmann TK, Henriksen-Schnack T, et al. The predictive value of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *PTEN* for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 53, *Acta Oncologica*. 2014 Jul;53(7):852–64. doi: [10.3109/0284186X.2014.895036](https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.895036) Epub 2014 Mar 25. PMID: 24666267.
27. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-Type *KRAS* Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3278–3286. doi: [10.1200/JCO.22.02758](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02758) PMID: 37315390.
28. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of *KRAS* G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3570–7. doi: [10.1200/JCO.2012.42.2592](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2592) Epub 2012 Jun 25. PMID: 22734028.
29. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Oct 7;101(19):1308–24. doi: [10.1093/jnci/djp280](https://doi.org/10.1093/jnci/djp280) Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738166; PMCID: PMC2758310.
30. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Journal*. 2010 May-Jun;16(3):262–72. doi: [10.1097/PP0.0b013e3181e07738](https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e3181e07738) PMID: 20526105.
31. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of Gastroenterology*. 2014;27(1):9–14. PMID: 24714764; PMCID: PMC3959535.
32. Mizutani S, Yamada T, Yachida S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer Science*. 2020 Mar;111(3):766–773. doi: [10.1111/cas.14298](https://doi.org/10.1111/cas.14298) Epub 2020 Feb 3. PMID: 31910311; PMCID: PMC7060472.
33. Zhu G, Pei L, Xia H, et al. Role of oncogenic *KRAS* in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Molecular Cancer*. 2021 Nov 6;20(1):143. doi: [10.1186/s12943-021-01441-4](https://doi.org/10.1186/s12943-021-01441-4) PMID: 34742312; PMCID: PMC8571891.
34. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2003 Jan;3(1):11–22. doi: [10.1038/nrc969](https://doi.org/10.1038/nrc969) PMID: 12509763.
35. Saridakis Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. *BRAF* mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients outcome. *Br J Cancer*. 2010;102(12):1762–8. doi: [10.1038/sj.bjc.6605694](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605694) Epub 2010 May 18. PMID: 20485284; PMCID: PMC2883698.
36. Ciombor KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. *BRAF*-Mutated Advanced Colorectal Cancer: A Rapidly Changing Therapeutic Landscape. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Aug 20;40(24):2706–2715. doi: [10.1200/JCO.21.02541](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02541) Epub 2022 Jun 1. PMID: 35649231; PMCID: PMC9390817.
37. Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et al. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis Describing the Prevalence of *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* Gene Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res*. 2020;13(5):184–198. doi: [10.14740/gr1167](https://doi.org/10.14740/gr1167) Epub 2020 Oct 8. PMID: 33224365; PMCID: PMC7665856.
38. Habashy P, Lea V, Wilkinson K, et al. *KRAS* and *BRAF* Mutation Rates and Survival Outcomes in Colorectal Cancer in an Ethnically Diverse Patient Cohort. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17509. doi: [10.3390/ijms242417509](https://doi.org/10.3390/ijms242417509) PMID: 38139338; PMCID: PMC10743527.
39. Martianov AS, Mitiushkina NV, Ershova AN, et al. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER2* and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4868. doi: [10.3390/ijms24054868](https://doi.org/10.3390/ijms24054868) PMID: 36902296; PMCID: PMC10003572.
40. Тельшева Е.Н., Новицкая Н.Н., Снигирева Г.П., и соавт. Мутационный статус генов RAS-каскада у больных колоректальным раком. *Вестник РНЦПР*. 2017;4:7823–30. / Telysheva E.N., Novitskaya N.N., Snigireva G.P., et al. The mutational status of RAS cascade genes in patients with colorectal cancer. *Bulletin of the RNCRR*. 2017;4:7823–30. (in Russ.).
41. Шубин В.П., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., и соавт. Изучение влияния соматических мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и статуса микросателлитной нестабильности на выживаемость больных колоректальным раком с перитонеальным карциноматозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(5):61–7. doi: [10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67) / Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. Influence of somatic mutations of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and microsatellite instability status on survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinoma. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(5):61–67. (in Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67)
42. Огнерубов Н.А., Ежова Е.Н. Соматические мутации при колоректальном раке: опыт региона. *Cons Medicum*. 2022;24(5):291–296. doi: [10.26442/20751753.2022.5.201796](https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201796) / Ognerubov N.A., Ezhova E.N. Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):291–296. (in Russ.). doi: [10.26442/20751753.2022.5.201796](https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201796)
43. Кудряшова Е.М., Дворниченко В.В., Майборода А.А. Анализ частот мутаций, ассоциированных с колоректальным раком, в гене *KRAS* среди населения Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2018;13(4):35–8. / Kudryashova E.M., Dvornichenko V.V., Mayboroda A.A. Analysis of the frequencies of mutations, associated with colorectal cancer in the *KRAS* gene among the population of the Irkutsk region. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2018;13(4):35–8. (in Russ.).
44. Оганян К.А., Мусаелян А.А., Котикова М.А., и соавт. Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Медицинский совет*. 2022;2022(9):139–46. doi: [10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146) / Oganyan K.A., Musaelyan A.A., Kotikova M.A., et al. Molecular genetic characteristics of colorectal cancer depending on the status of microsatellite instability. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):139–146. (in Russ.). doi: [10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146)
45. Писарева Е.Е., Любченко Л.Н., Коваленко С.П., и соавт. Анализ мутаций в генах *KRAS* и *BRAF* при раке толстой и прямой кишки в российской популяции. *Сибирский онкологический журнал*.

- 2016;15(2):36–41. doi: [10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41) / Pisareva E.E., Ljubchenko L.N., Kovalenko S.P., et al. Analysis of mutations in *KRAS* and *BRAF* genes in colorectal cancer in Russian patients. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(2):36–41. (in Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41)
46. Беляева А.В., Суспицын Е.Н., Яну Г.А., и соавт. Значение статуса гена *KRAS* в определении злокачественного потенциала и клиническом течении опухолей толстой кишки. *Поволжский онкологический вестник*. 2011;1:1–2. / Belyaeva A.V., Suspitsyn E.N., Yanu G.A., et al. The significance of the *KRAS* gene status in determining the malignant potential and clinical course of colon tumors. *Volga Cancer Bulletin*. 2011;1:1–2. (in Russ.).
47. Водолажский Д.И., Куцын К.А., Панина С.Б., и соавт. Влияние возрастного и гендерного статуса пациентов Юга России с колоректальным раком на мутационный статус гена *KRAS*. *Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский региона*. 2017;3(2):11–21. / Vodolazhsky D.I., Kutsyn K.A., Panina S.B., et al. The influence of the age and gender status of patients with colorectal cancer in the South of Russia on the mutation status of the *KRAS* gene. *News of higher educational institutions of the North Caucasus Regional*. 2017;3(2):11–21. (in Russ.).
48. Федянин М.Ю., Строгонова А.М., Сендерович А.И., и соавт. Изучение конкордантности мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. *Фундаментальная онкология и экспериментальная медицина*. 2017;7:6–13. doi: [10.18027/2224-5057-2017-2-6-13](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-6-13) / Fedyanin M.Y., Strogonova A.M., Senderovich A.I., et al. Concordance of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* mutation status between the primary tumor and metastases in patients with colorectal cancer. *Malignant tumours*. 2017;(2):6–13. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2017-2-6-13](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-6-13)
49. Богомолова И.А., Антонева И.И., Долгова Д.Р. Клинические особенности течения колоректального рака у пациентов с мутациями генов EGFR-сигнального пути. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019;1:60–7. doi: [10.34014/2227-1848-2019-1-60-67](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-60-67) / Bogomolova I.A., Antoneva I.I., Dolgova D.R. Clinical features of the course of colorectal cancer in patients with mutations of the EGFR signaling pathway genes. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2019;1:60–7. (in Russ.). doi: [10.34014/2227-1848-2019-1-60-67](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-60-67)
50. Федорова П.А., Назаров В.Д. Связь клинико-патоморфологических особенностей колоректального рака и мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины — 2022. *Сборник тезисов LXXXIII научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 01–28 апреля 2022 г. Санкт-Петербург, ПСПБГМУ им академика И.П. Павлова*. 2022;113–4. / Fedorova P.A., Nazarov V.D. Connection of clinical and pathomorphological features of colorectal cancer and mutations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes. *Topical issues of experimental and clinical medicine — 2022 Collection of abstracts of the LXXXIII scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, April 01–28, 2022. St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov*. 2022;113–4. (in Russ.).
51. Брежнев Д.Г., Станевич А.В., Полоников У.С. Молекулярно-генетические маркеры при колоректальном раке в практической онкологии. In: *Медицинская наука в эру цифровой трансформации: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Курск, 10 декабря 2021 г. Курск: Курский государственный медицинский университет*. 2021; с. 275–276. / Brezhnev D.G., Stanovich A.V., Polonikov U.S. Molecular genetic markers in colorectal cancer in practical oncology. In: *Medical science in the era of digital transformation: a collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Conference, Kursk, December 10, 2021. Kursk: Kursk State Medical University*, 2021; pp. 275–276. (in Russ.).
52. Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., и соавт. Опыт применения молекулярно-генетического тестирования у пациентов с колоректальным раком. *Злокачественные опухоли*. 2020;10:79–80. / Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Lapin S.V., et al. The experience of using molecular genetic testing in patients with colorectal cancer. *Malignant tumors*. 2020;10:79–80. (in Russ.).
53. Сакаева Д.Д., Данилова Д.В., Гордиев М.Г. Предсказательное значение молекулярно-генетических маркеров в противоопухолевой лекарственной терапии метастатического колоректального рака. *Уральский медицинский журнал*. 2017;11:103–7. / Sakaeva D.D., Danilova D.V., Gordeev M.G. The predictive value of molecular genetic markers in antitumor drug therapy of metastatic colorectal cancer. *Ural Medical Journal*. 2017;11:103–7. (in Russ.).
54. Loginova A., Shelygin Y., Shubin V., et al. Genetic and phenotypic characteristics of Russian patients with *BRAF*-mutated colorectal cancer. *Neoplasma*. 2021;68(5):1091–1097. doi: [10.4149/neo_2021_210204N175](https://doi.org/10.4149/neo_2021_210204N175) Epub 2021 Jun 29. PMID: 34196213.
55. Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, et al. Prevalence of *RAS* and *BRAF* mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2020;9(3):1044–1057. doi: [10.1002/cam4.2747](https://doi.org/10.1002/cam4.2747) Epub 2019 Dec 19. PMID: 31856410; PMCID: PMC6997095.
56. Мазуренко Н.Н., Гагарин И.М., Цыганова И.В., и соавт. Частота и спектр мутаций *KRAS* в метастатическом колоректальном раке. *Вопросы Онкологии*. 2013;59(6):751–5. / Mazurenko N.N., Gagarin I.M., Tsyganova I.V., et al. The frequency and spectrum of *KRAS* mutations in metastatic colorectal cancer. *Oncology Issues*. 2013;59(6):751–5. (in Russ.).
57. Guo TA, Wu YC, Tan C, et al. Clinicopathologic features and prognostic value of *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* mutations and DNA mismatch repair status: A single-center retrospective study of 1,834 Chinese patients with Stage I–IV colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1625–1634. doi: [10.1002/ijc.32489](https://doi.org/10.1002/ijc.32489) Epub 2019 Jun 22. PMID: 31162857; PMCID: PMC6771586.
58. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of *RAS* mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1704–13. doi: [10.1016/j.ejca.2015.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.017) Epub 2015 Jun 3. PMID: 26049686.
59. Kosmidou V, Oikonomou E, Vlasi M, et al. Tumor heterogeneity revealed by *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* pyrosequencing: *KRAS* and *PIK3CA* intratumor mutation profile differences and their therapeutic implications. *Hum Mutat*. 2014;35(3):329–40. doi: [10.1002/humu.22496](https://doi.org/10.1002/humu.22496) Epub 2014 Jan 15. PMID: 24352906.
60. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, et al. Differential effects of oncogenic *KRAS* and *NRAS* on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet*. 2008;40(5):600–8. doi: [10.1038/ng.115](https://doi.org/10.1038/ng.115) Epub 2008 Mar 30. PMID: 18372904; PMCID: PMC2410301.
61. Kuhn N, Klinger B, Uhlitz F, et al. Mutation-specific effects of *NRAS* oncogenes in colorectal cancer cells. *Adv Biol Regul*. 2021;79:100778. doi: [10.1016/j.jbior.2020.100778](https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100778) Epub 2020 Dec 31. PMID: 33431353.
62. Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. Specific mutations in *KRAS* codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(7):923–929. doi: [10.1038/bjc.2017.37](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.37) Epub 2017 Feb 16. PMID: 28208157; PMCID: PMC5379149.
63. Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, et al. Role of *NRAS* mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(1):83–90. doi: [10.1002/ijc.28955](https://doi.org/10.1002/ijc.28955) Epub 2014 May 28. PMID: 24806288.
64. Jonker DJ, O CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2040–8. doi: [10.1056/NEJMoa071834](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071834) PMID: 18003960.
65. Бровкина О.И., Никитин А.Г. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* как биомаркеры в терапии колоректального рака и основные

- методы их детекции. *Клиническая практика*. 2021;12(1):66–71. doi: [10.17816/clinpract63875](https://doi.org/10.17816/clinpract63875) / Brovkina O.I., Nikitin A.G. *KRAS* and *NRAS* genes mutations as biomarkers in the therapy of colorectal cancer and the basic methods of their detection. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(1):66–71. (in Russ.). doi: [10.17816/clinpract63875](https://doi.org/10.17816/clinpract63875)
66. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between *KRAS G13D* and other *KRAS* mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer*. 2016;55:122–30. doi: [10.1016/j.ejca.2015.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.025) Epub 2016 Jan 23. PMID: 26812186.
67. Clarke CN, Kopetz ES. *BRAF* mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: Clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2015 Dec;6(6):660–7. doi: [10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077](https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077) PMID: 26697199; PMCID: PMC4671844.
68. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):753–62. doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3) Epub 2010 Jul 8. PMID: 20619739.
69. Ma Z, Qi Z, Gu C, et al. *BRAF* V600E mutation promoted the growth and chemoresistance of colorectal cancer. *Am J Cancer Res*. 2023 Apr 15;13(4):1486–1497. PMID: 37168352; PMCID: PMC10164802.
70. Амосенко Ф.А., Карпов И.В., Поляков А.В., и соавт. Сравнение различных методов молекулярно-генетического анализа соматических мутаций в гене *KRAS* при колоректальном раке. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012;2:35–41. doi: [10.15690/vramn.v67i2.120](https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.120) / Amosenko F.A., Karpov I.V., Polyakov A.V., et al. Comparison of various methods of molecular genetic analysis of somatic mutations in the *KRAS* gene in colorectal cancer. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;2:35–41. (in Russ.). doi: [10.15690/vramn.v67i2.120](https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.120)
71. Denis JA, Patroni A, Guillerm E, et al. Droplet digital PCR of circulating tumor cells from colorectal cancer patients can predict *KRAS* mutations before surgery. *Mol Oncol*. 2016;10(8):1221–31. doi: [10.1016/j.molonc.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.05.009) Epub 2016 Jun 7. PMID: 27311775; PMCID: PMC5423194.
72. Ye P, Cai P, Xie J, et al. Reliability of digital PCR in detecting *KRAS* mutation in colorectal cancer using plasma sample: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2020 Jul 10;99(28):e21171. doi: [10.1097/MD.00000000000021171](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021171) PMID: 32664155; PMCID: PMC7360253.
73. Жусина Ю.Г., Аксенова Е.В., Канивец И.В., и соавт. Диагностика соматических мутаций в опухоли с использованием технологии секвенирования следующего поколения у пациентов с колоректальным раком и раком легкого. *Медицинская генетика*. 2018;18(2):2191–7. / Zhusina J.G., Akseanova E.V., Kanivets I.V., et al. Next-Generation Sequencing for somatic mutation detection in colorectal cancer and lung cancer. *Medical Genetics*. 2020;19(6):62–63. (in Russ.).
74. Ye P, Cai P, Xie J, et al. The diagnostic accuracy of digital PCR, ARMS and NGS for detecting *KRAS* mutation in cell-free DNA of patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 26;16(3):e0248775. doi: [10.1371/journal.pone.0248775](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248775) PMID: 33770081; PMCID: PMC7997033.
75. Hamidi H, Lu M, Chau K, et al. *KRAS* mutational subtype and copy number predict in vitro response of human pancreatic cancer cell lines to MEK inhibition. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1788–801. doi: [10.1038/bjc.2014.475](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.475) Epub 2014 Aug 28. PMID: 25167228; PMCID: PMC4453732.
76. Reynolds IS, O'Connell E, Fichtner M, et al. Mucinous adenocarcinoma is a pharmacogenomically distinct subtype of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(3):524–532. doi: [10.1038/s41397-019-0137-6](https://doi.org/10.1038/s41397-019-0137-6) Epub 2019 Dec 10. PMID: 31819162.
77. Becchi T, Beltrame L, Mannarino L, et al. A pan-cancer landscape of pathogenic somatic copy number variations. *J Biomed Inform*. 2023 Nov;147:104529. doi: [10.1016/j.jbi.2023.104529](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2023.104529) Epub 2023 Oct 18. PMID: 37858853.
78. Wijesiriwardhana P, Wetthasinghe K, Dissanayake VHW. Copy Number Variants Captured by the Array Comparative Genomic Hybridization in a Cohort of Patients Affected with Hereditary Colorectal Cancer in Sri Lanka: The First CNV Analysis Study of the Hereditary Colorectal Cancer in the Sri Lankan Population. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2021;22(6):1957–1966. doi: [10.31557/APJCP.2021.22.6.1957](https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1957) PMID: 34181357; PMCID: PMC8418865.
79. Liu T, Liu Y, Su X, et al. Genome-wide transcriptomics and copy number profiling identify patient-specific CNV-lncRNA-mRNA regulatory triplets in colorectal cancer. *Comput Biol Med*. 2023;153:106545. doi: [10.1016/j.compbiomed.2023.106545](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.106545) Epub 2023 Jan 11. PMID: 36646024.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>



Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы)

Симанов Р.Н.^{1,2}, Барышева О.Ю.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (пр. Ленина, д. 33, Республика Карелия, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

²ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (ул. Пирогова, д. 3, Республика Карелия, г. Петрозаводск, 185019, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: провести анализ и синтез отечественной и зарубежной литературы, ознакомиться с понятием оксалурии, ее видами, транспортными механизмами переноса оксалатов в кишечнике и взаимосвязью гипероксалурии с воспалительными заболеваниями кишечника для выявления возможных вариантов терапевтического воздействия на механизмы развития данных патологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: обзор литературы основан на данных системы интернет, включающих в себя библиографические справочники, книги, журналы и оригинальные статьи.

Использованные для написания статьи источники литературы максимально полно отражают всю суть описываемой проблемы и могут быть полезны как практикующим врачам, так и студентам медицинских ВУЗов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: желудочно-кишечный тракт (далее — ЖКТ) за счет эпителиального транспорта оксалатов играет исключительную роль в гомеостазе оксалатов и гипероксалурии. Метаболизм пищевого оксалата и образование эндогенного оксалата, его секреция, всасывание, транспорт и биодegradация кишечной микрофлорой могут влиять на выведение этого соединения почками. Знание взаимосвязанных отношений оси «кишечник-почки», механизмов транспорта, переноса и биодegradации оксалатов, особенно при воспалительных заболеваниях кишечника (далее — ВЗК), имеет огромное значение для понимания патофизиологии гипероксалурии, как фактора риска образования мочевых камней с точкой фармакологического воздействия в кишечнике. В настоящем литературном обзоре представлены понятие и формы оксалурии, показана классификация оксалурии, дано описание каждой из форм, а также широко разъяснены метаболизм и механизмы транспорта оксалатов в организме человека. Особое внимание уделено кишечной гипероксалурии и анионообменникам, принадлежащим к большому многофункциональному семейству генов SLC26, большинство из которых экспрессируются по всему ЖКТ. Авторами подчеркивается их современная роль в транспорте оксалатов в кишечнике, а также методы возможного медикаментозного воздействия на механизмы гипероксалурии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: необходим мультидисциплинарный подход к решению проблем кишечной гипероксалурии и, соответственно, лечению мочекаменной болезни (далее — МКБ). Роль вновь выявленных кишечных и почечных анионообменников изучена не до конца, следовательно, не до конца изучены цели и механизмы воздействия на данные виды обменников с возможностью предупреждения развития МКБ. Необходимо проводить дальнейшие рандомизированные исследования по изучаемой проблеме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксалурия, почки, кишечник, воспаление, мочекаменная болезнь, метаболические нарушения

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Симанов Р.Н., Барышева О.Ю. Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 126–135. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>

Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review)

Ruslan N. Simanov^{1,2}, Olga Y. Barysheva^{1,2}

¹Petrozavodsk State University (Lenina prospekt, 33, Petrozavodsk, 185910, Russia)

²V.A. Baranov Republican Hospital (Pirogova st., 3, Petrozavodsk, 185019, Russia)

ABSTRACT

AIM: to analyse and synthesize Russian and foreign literature, to get acquainted with the concept of oxaluria, its types, transport mechanisms of oxalate transport in the intestine and the relationship between hyperoxaluria and inflammatory bowel diseases in order to identify possible options for therapeutic action on the mechanisms of development of these pathologies.

MATERIALS AND METHODS: the literature review was based on the Internet data, including bibliographic directories,

books, journals, and original articles. The literature sources used for the article reflect the essence of the described problem to the fullest extent possible and can be useful for both practicing physicians and students of medical universities.

RESULTS: the gastrointestinal tract through epithelial transport of oxalate plays an exclusive role in oxalate homeostasis and hyperoxaluria. Metabolism of dietary oxalate and the formation of endogenous oxalate, its secretion, absorption, transport and biodegradation by intestinal microflora may influence the excretion of this compound by the kidneys. Knowledge of the interrelated relationships of the gut-kidney axis, mechanisms of transport, transport and biodegradation of oxalate, especially in inflammatory bowel disease, is of great importance for understanding the pathophysiology of hyperoxaluria as a risk factor for urinary stone formation with a point of pharmacological action in the gut. This literature review introduces the concept and forms of oxaluria, shows the classification of oxaluria, describes each form, and broadly explains the metabolism and mechanisms of oxalate transport in the human body. Special attention is given to intestinal hyperoxaluria and anion exchangers belonging to the large multifunctional SLC26 gene family, most of which are expressed throughout the gastrointestinal tract. The authors emphasize their current role in intestinal oxalate transport, as well as methods of possible drug action on the mechanisms of hyperoxaluria.

CONCLUSION: a multidisciplinary approach is needed to address the problems of intestinal hyperoxaluria and, consequently, the treatment of urolithiasis. The role of newly identified intestinal and renal anion exchangers is not fully understood, hence the targets and mechanisms of action on these types of exchangers with the possibility of preventing the development of urolithiasis are not fully understood. Further randomised studies on the problem under investigation are needed.

KEYWORDS: oxaluria, kidney, intestine, inflammation, urolithiasis, metabolic disorders

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FUNDING: the work was carried out without additional funding from third parties

FOR CITATION: Simanov R.N., Barysheva O.Y. Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):126–135. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Барышева О.Ю., Республиканская больница имени В.А. Баранова, ул. Пирогова, д. 3, Республика Карелия, Петрозаводск, 185019, Россия; тел.: +7 (911) 412-37-29; e-mail: hosptherapy@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Barysheva O.Y., V.A. Baranov Republican Hospital, Pirogova st., 3, Petrozavodsk, 185019, Russia; tel.: +7 (911) 412-37-29; e-mail: hosptherapy@mail.ru

Дата поступления — 06.06.2024

После доработки — 04.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Received — 06.06.2024

Revised — 04.07.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ

Практикующие врачи отлично знают, что при ВЗК одним из внекишечных проявлений является поражение почек. В настоящее время известно, что между почечными заболеваниями и изменениями в кишечной микробиоте присутствует двухсторонняя связь [1]. Имеются доказательства, что в общей популяции втрое меньше больных уролитиазом, нежели при синдроме раздраженного кишечника [2]. Также имеется достаточное количество исследований, показывающих, что при ВЗК риск развития МКБ увеличивается. Так, у пациентов с ВЗК распространенность МКБ составляет 12–28%, а в особенной группе риска находятся больные, перенесшие различные виды операций на кишечнике [3,4]. И ведущая роль при этом отводится метаболическим нарушениям, несмотря на то, что существует около 200 состояний, которые косвенно или потенциально способны вызывать образование мочевых камней. Современная медицина обладает множеством способов лечения МКБ, начиная с консервативной терапии и заканчивая современными малоинвазивными хирургическими

вмешательствами. Эндоскопические оперативные методы лечения буквально привели к революции в лечении уролитиаза, существенно снизив количество разного рода осложнений. Стоит учесть, что ни один из методов не дает гарантии на полноценное выздоровление и иногда приносит дополнительные негативные факторы для повторного возникновения и рецидивирования заболевания [5]. Мочевые камни имеют различный состав и чаще всего полиминеральные, но среди всех видов уролитиаза первое место по праву принадлежит кальцийоксалатному, на который приходится, по данным разных авторов, от 74,8% до 85,3% случаев. Метаболические изменения в организме по типу гипероксалурии занимают при этом от 8,1% до 32% [6,7]. У пациентов с ВЗК имеется энтеральная гипероксалурия, возникающая по причине повышенной абсорбции оксалата на фоне воспаления подвздошной кишки. Помимо этого наблюдается повышенная экскреция оксалатов с мочой, что, в конечном итоге, заканчивается образованием оксалатно-кальциевых камней. Но существуют и другие механизмы. В данном обзоре литературы представлен анализ двухсторонней взаимосвязи оксалурии

при ВЗК и возможные методы медикаментозной коррекции данных состояний.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Оксалурия (гипероксалурия) — это состояние организма, при котором происходит повышенное выделение с мочой солей щавелевой кислоты (оксалатов), в количестве, превышающем 45 мг/1,73 м² в сутки (500 мкмоль/1,73 м²). Однако у мужчин средняя экскреция оксалата выше, чем у женщин [8].

Щавелевая кислота образуется в цикле нарушения метаболизма глицина и серина. При этом практически весь вновь синтезированный глицин окисляется через глиоксальную кислоту. После законченной реакции взаимодействия катиона кальция и аниона щавелевой кислоты получается кальций оксалат. С химической точки зрения, кристаллы оксида кальция могут быть представлены тремя формами: моногидратом (вевеллит), дигидратом (ведделлит) и тригидратом оксалата кальция, однако наиболее литогенной из них является вевеллит [9]. С клинической точки зрения, погружение в изучение химических свойств оксалатов не имеет большого смысла, поскольку эти соединения на сегодняшний день невозможно растворить никакими средствами и способами. Физиологические ежедневные изменения рН мочи незначительны и оказывают низкое влияние на растворимость оксалатов. Но в присутствии мочевины, сульфата, лактата магниевого ионов и при увеличении количества ионов водорода в моче растворимость оксалатов кальция незначительно увеличивается.

Согласно литературным источникам, в настоящее время различают несколько форм гипероксалурии, которые мы предлагаем классифицировать следующим образом:

- 1) первичная (врожденная) гипероксалурия: 1-й, 2-й и 3-й тип;
- 2) вторичная (приобретенная): алиментарная, спонтанная (транзиторная и постоянная), энтеральная;
- 3) гипероксалурия, развивающаяся по причине наличия самостоятельной патологии почек (пиелонефрит, гидронефроз, стриктуры мочеточников и др.);
- 4) гипероксалурия, обусловленная нестабильностью почечных цитомембран.

Первичная гипероксалурия — редкая аутосомно-рецессивная патология, которая относится к орфанным заболеваниям. Состояние сопровождается чрезмерной выработкой оксалата по причине нарушения нормального превращения глиоксилата в печени. При этой форме заболевания экскреция оксалатов достигает огромных цифр (> 1 ммоль в сутки), что

связано с патологическими изменениями нормального метаболизма эндогенного оксалата (70%), который образуется путем распада аскорбиновой (30%) и глиоксальной кислоты (40%).

Первичная гипероксалурия подразделяется на 3 типа в зависимости от дефекта ферментов, принимающих участие в различных превращениях оксалатов в организме.

Первичная гипероксалурия 1-го типа (80% случаев) возникает в результате генетически обусловленной недостаточности печеночного, пероксисомального фермента аланин-глиоксилатаминотрансферазы, витамин В-зависимого, участвующего в химических превращениях глиоксилата в глицин. Вследствие этого глиоксилат распадается до оксалата под воздействием лактатдегидрогеназы, а затем происходит постоянное накопление оксалата и его солей в тканях организма (развивается оксалоз) [10].

Первичная гипероксалурия 2-го типа (10% случаев) проявляется по причине дефицита фермента глиоксилатредуктазы (гидроксипируватредуктазы), который кодирует цитозольный специфический фермент гидроксипируватредуктазу и митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу. Указанные ферменты способствуют катализации процесса превращения гидроксипирувата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат. Последние являются предшественниками оксалата и L-глицерата [11].

Первичная гипероксалурия 3-го типа возникает вследствие мутаций гена *HOGA1*, который кодирует фермент 4-гидрокси-2-оксиглутарат-альдозу специфический для печени, митохондриального происхождения, с развитием гликолевой ацидурии. Третий тип встречается примерно у 5% пациентов с первичной гипероксалурией [12,13]. Приблизительно у 5% больных первичной гипероксалурией не удается обнаружить мутации в генах, описанных выше. Второй и третий типы первичной гипероксалурии считаются крайне редкими, хотя иногда диагностируются у части пациентов в регионах, эндемичных по нефролитиазу.

Вторичная алиментарная гипероксалурия — состояние, связанное с повышенным потреблением пищевых оксалатов. Экзогенные и эндогенные источники принимают непосредственное участие в непрерывном обмене щавелевой кислоты. Аскорбиновая кислота и продукты питания, насыщенные оксалатами, являются экзогенными источниками. К эндогенным — различные превращения в организме в процессе метаболизма аминокислот глицина и серина, конечным продуктом распада которых является та самая щавелевая кислота. Пищевые оксалаты в организме составляют примерно 40%, часть из которых (примерно 6–14%) абсорбируются в кишечнике. Доказано, что

чрезмерное и повышенное потребление продуктов, содержащих щавелевую и аскорбиновую кислоты, и низкое употребление кальция, приводит к повышенному всасыванию в организм эндогенных оксалатов, насыщению оксалатами и увеличению риска образования мочевых камней [14]. В норме пищевые оксалаты связываются с кальцием в кишечнике и выводятся в виде соединения нерастворимого оксалата кальция, в основном с калом. Почками в виде оксалатов выводится избыток образуемой в организме щавелевой кислоты. В моче магний и натрий способны связывать оксалаты. Экскреция оксалатов максимальна днем, так как человек в это время бодрствует и употребляет продукты, богатые указанными литогенными веществами. Путем экскреции почками достигается баланс оксалатов в организме, и при оксалатной нагрузке максимальная экскреция выявляется через 4 часа [15]. Мочевые камни появляются после образования оксалата кальция и перенасыщения этими солями мочи. Оксалаты практически не растворяются в воде, поэтому способны повреждать почечный эпителий, приводя, помимо МКБ, к нефропатии и хронической болезни почек.

Вторичная спонтанная гипероксалурия встречается чаще в детском возрасте. Вторичная спонтанная транзиторная гипероксалурия развивается на фоне острых интеркуррентных заболеваний и хронических заболеваний соединительной ткани (соединительно-тканной дисплазии) и может исчезать после выздоровления от них [16]. В литературе также описаны случаи возникновения данного состояния на фоне перенесенной ОРВИ, однообразного питания и при гиповитаминозах А, В1, В6 [17].

Вторичная спонтанная постоянная гипероксалурия сопровождается постоянным выделением солей оксалата кальция почками и приводит, в конечном итоге, к хронической почечной недостаточности. Описано множество причин для ее развития. Различные нарушения уродинамики, воспалительные заболевания почек на фоне процессов перекисного окисления липидов и неблагоприятных условий внешней среды приводят к почечной оксалурии за счет повреждения базальных мембран почечных канальцев и сосудов активными формами кислорода [18]. При этом происходит отложение фосфата кальция на базальных цитомембранах, и появляются очаги воспаления, являющиеся субстратом для прикрепления солей и микрокристаллов будущих мочевых камней. Мембранные везикулы и интерстициальный коллаген кальцифицируются и приводят к дальнейшему увеличению и «нарастанию» камней. При непосредственном контакте вновь появившихся камней с мочой происходит замена поверхностных слоев фосфата кальция на оксид кальция

с появлением субэпителиальных первичных центров кристаллизации, так называемых бляшек Рэндалла [19].

Вторичная энтеральная гипероксалурия обусловлена повышенной абсорбцией оксалатов и чаще всего наблюдается при ВЗК. Рассмотрим эту форму гипероксалурии подробнее с изучением механизмов ее развития. Среди всех заболеваний ЖКТ большое место занимают ВЗК. Внекишечные проявления при этом колеблются в достаточно широком диапазоне, составляющем от 6% до 46% [20]. Механизмы взаимосвязи между ВЗК и поражениями почек изучаются достаточно давно, глубоко и серьезно. Мочевая и пищеварительная системы тесно связаны между собой. Известно, что в процессе филогенеза мочевыводящая система унаследует от кишечной системы характерные для нее черты. Отчасти между ними сохраняется общий план строения, функционирования, регуляции, реакции и ответа на патоген в норме и при патологии, общие принципы развития патологического процесса, а также общая схема строения органов рассматриваемых систем [21]. Мы уже упоминали, что распространенность МКБ при ВЗК выше, чем в общей популяции. Стоит отметить, что особенно страдают пациенты, с ранее перенесенными хирургическими вмешательствами на различных отделах кишечника: тотальная колэктомия с илеостомией, резекция тонкой кишки или кишечное шунтирование [3].

МКБ и гипероксалурия — проявления неаутоиммунного внекишечного воздействия ВЗК на организм человека и часто встречаются у пациентов с кишечными поражениями. Кроме того, доказано, что при любых изменениях всасывания жиров (муковисцидоз, хронический панкреатит, синдром короткой кишки, состояния после бариатрических операций и др.) наблюдается повышенное всасывание оксалатов в кишечнике. Кишечник способен всасывать оксалаты на протяжении всего тракта, однако показано, что возможна и секреция оксалатов. Так, секреция оксалатов больше в проксимальной части тонкой кишки, а в дистальной возможна только абсорбция. Толстая кишка способна как абсорбировать, так и секретировать оксалаты. Тонкая кишка играет ведущую роль во всасывании оксалатов, но необходимо, чтобы они находились в ионизированной форме. В настоящее время описано и доказано множество вариантов транспорта оксалатов в энтеро- и колоноцитах. Например, АТФ-зависимые каналы и несколько типов анионных белковых обменников семейства SLC26 (Solute Carrier family 26), из которых в кишечнике найдены подтипы А2, А3, А6. Во время своей работы данные обменники способны участвовать как в секреции, так и в реабсорбции оксалатов. Имеются работы, показывающие их роль в увеличении кишечного всасывания

оксалатов, развитии гипероксалурии и формировании мочевых камней [22]. В настоящее время влияние кишечных нарушений на появление оксалатного уролитиаза изучено лучше всего.

Оксалат-связывающие минералы: кальций, магний, цитрат, а также оксалат-перерабатывающие бактерии, находящиеся в кишечнике, способны оказывать влияние на всасывание оксалатов. В просвете кишечника способны образовываться нерастворимые комплексы с оксалатами под воздействием ионов кальция и магния, что препятствует их всасыванию и улучшает выведение с фекалиями, а также значительно снижает выведение почками [23].

Oxalobacter formigenes — облигатный грамотрицательный анаэроб, оказывающий огромное влияние на содержание оксалатов в моче. Этот микроорганизм проявляет симбиотические отношения с человеческим организмом, используя оксалаты в качестве питательного субстрата для восполнения своих энергетических потребностей, тем самым снижая их концентрацию в плазме крови и моче. Для своего выживания он использует пищевые оксалаты. *Oxalobacter formigenes* имеет два основных фермента — оксалил-КоА-декарбоксилазу и формил-КоА-трансферазу, которые осуществляют химические превращения оксалата в просвете толстой кишки [24]. Путем воздействия на хлорид-оксалатный анионный обменник CFEX/SLC26A6 клеток кишечного эпителия он увеличивает кишечную секрецию и уменьшает реабсорбцию оксалатов [25]. Siener и соавт. (2013) показал, что заселение толстой кишки *O. formigenes* более чем в три раза уменьшает содержание оксалатов в плазме крови и служит протективным фактором, достоверно снижающим риск рецидива оксалатного уролитиаза [26]. Имеются данные наблюдений, подтверждающие потенциальную роль и других микроорганизмов, способных перерабатывать оксалаты в кишечнике: *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*. Тем не менее, необходимо проводить дополнительные исследования, чтобы установить точную причину и механизмы следствия этой взаимосвязи. В настоящее время существует огромное количество работ по изучению микробиоты кишечника, но все равно остаются нераскрытыми некоторые вопросы: откуда и каким образом появляются и заселяются микроорганизмы в кишечнике, способствующие разложению оксалатов, существуют ли факторы, влияющие на их популяцию и размножение, и изменяется ли их численность и заселение при ВЗК? [27]. Одна работа с малой выборкой пациентов показала, что пациенты с ВЗК реже, чем здоровые (10% и 56%, соответственно), являются носителями в кишечнике *O. formigenes*. А это, в свою очередь, сказалось на повышенном

уровне кальци- и оксалурии с повышением риска развития МКБ [28]. Недавние исследования доказали, что существует более высокий риск развития нефролитиаза при применении антибиотиков, которые изменяют микробиом кишечника [29,30]. Подтверждения этому факту указаны в исследовании из Индии, где показано, что пациенты, принимавшие антибиотики, имеют меньшую заселенность кишечника *O. formigenes* и подвержены большей частоте развития МКБ [31]. Также доказано, что снижение колонизации данным микроорганизмом происходит с течением жизни и уменьшается в зрелом возрасте. Примерно у 20–40% взрослых здоровых людей *O. formigenes* не обнаруживается [32].

Одним из важных факторов, о котором обязательно стоит упомянуть, способствующим образованию кальций-оксалатных камней в почках, является гипоцитратурия. Щелочная реакция мочи обеспечивается путем содержания в моче цитратов, которые способны служить хелаторами кальция и поддерживают нормальный физиологический буфер. Цитраты также замедляют спонтанную нуклеацию, агрегацию, преципитацию и седиментацию кристаллов оксалата кальция. Таким образом, замедляется рост кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция за счет присутствия цитратов в моче. При секреторной диарее на фоне ВЗК происходит потеря бикарбонатов кишечником, возникает ацидоз, по причине которого цитраты усиленно всасываются кишечником, и развивается гипоцитратурия. Если развивается синдром мальабсорбции, то в просвете кишки могут образовываться невсосавшиеся жирные кислоты. Последние уменьшают концентрацию свободного кальция, образуя мыла при взаимодействии с его ионами, что является следствием повышенного всасывания оксалатов и сопровождается значительным увеличением оксалурии [33]. Имеются научные доказательства, что у больных с синдромом мальабсорбции после перенесенной резекции тонкой кишки имеется четкая корреляция между степенью стеатореи, выраженностью оксалурии, снижением содержания цитратов в моче и развитием нефролитиаза [34]. У пациентов с патологическим ожирением, перенесших бариатрические операции на кишечнике и принимающих ингибиторы энтеролипазы, доказан похожий механизм камнеобразования в мочевых путях [35]. При ВЗК с профузной диареей значительно уменьшается объем выделяемой мочи, следовательно, увеличивается ее концентрация, что является еще одним доказанным механизмом камнеобразования. К тому же ацидоз приводит к гиперкальциурии [36].

Для того, чтобы оксалатные камни могли сформироваться в мочевых путях, необходимо наличие

центров кристаллизации. В качестве таких центров выступают кристаллы уратов. Поэтому гиперурикозурия является дополнительным фактором, способствующим оксалатному камнеобразованию. Две трети продуцируемой в организме мочевой кислоты выделяется почками, остальная — с калом через ЖКТ. Однако не стоит забывать, что описаны пути выведения мочевой кислоты через кожу и слюнные железы. Углекислый газ и аммоний — конечные химические элементы, до которых в просвете кишечника разрушается мочевая кислота кишечной микрофлорой. При диарее наблюдается потеря бикарбонатов, что влияет на кислотность мочи и приводит к её ацидификации. Уже в слабнокислой (при $\text{pH} < 5,5$) среде мочевая кислота плохо растворяется в воде и кристаллизуется. Мелкие кристаллы урата натрия становятся центрами кристаллизации для оксалатов. Нарушения микрофлоры кишечника приводят к увеличению продукции водородных ионов в просвете кишки, что может приводить к развитию ацидоза и образованию уратных камней — это еще один изученный механизм [37].

Важной причиной уролитиаза является значительное уменьшение количества в моче специфических протеинов — ингибиторов агрегации и кристаллизации. В настоящее время человечеству известны протеины — ингибиторы образования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камней. Публикаций, освещающих описание и изучение специфических протеинов, способствующих уменьшению кристаллизации мочевой кислоты, нами не обнаружено.

Наиболее изученными в этой роли являются цитрат и магний. Стоит отметить, что, помимо вышеописанного, магний также способен ингибировать агрегацию и рост кристаллов мочевых камней. Абсорбция магния велика в дистальном отделе тонкого кишечника путем пассивной диффузии, тем не менее, существуют механизмы активного транспорта магния. Основная роль в становлении и регулировании процесса всасывания магния и кальция принадлежит витамину D.

В литературе также описан ряд ингибиторов кристаллизации, таких как неорганический пирофосфат, хондроитинсульфат, нефрокальцин, белок Тамма-Хорсфалла, остеопонтин, уропонтин и интер- α -трипсин. У пациентов с болезнью Крона нарушен синтез остеопонтина и уропонтин, на фоне множественных мутаций гена *OPN/SPP1*. Также при этом выражено нарушается выработка IL-22 [38]. При ВЗК увеличивается концентрация в крови уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, а также фактора некроза опухоли, что характерно на фоне системного воспалительного ответа. Как следствие, происходит

активация остеокластов и развивается остеопороз. Остеопороз приводит к гиперкальциемии, повышенному уровню выведения кальция почками и распространенному уролитиазу [39].

У пациентов с ВЗК нарушение потребления кальция является причиной повышенного риска нефролитиаза. В литературе описаны примеры, доказывающие, что низкий уровень кальция в потребляемой пище увеличивает риск развития МКБ. Так, показано, что уменьшение потребления кальция с молочными продуктами достоверно сопровождается нарастанием риска симптоматического уролитиаза [40]. Почти у двух третей пациентов с ВЗК отмечается непереносимость лактозы, приводящая к ограничению употребления молочных продуктов и кальция. Данный механизм камнеобразования является ведущим у больных с врожденным лактазным дефицитом, по мнению Vernia с соавт. (2014) [41].

Методы возможной коррекции кишечной гипероксалурии

Специфических медикаментозных методов лечения кишечной гипероксалурии, в том числе и при ВЗК, в настоящее время не существует [42]. Также и не существует отдельных клинических рекомендаций по описываемой проблеме. Лечение чаще всего направлено на устранение основного заболевания и предотвращения стеатореи. Однако стоит упомянуть и другие методы коррекции кишечной гипероксалурии, как у здоровых людей, так и у пациентов с различными поражениями кишечника. Далее нами будут указаны имеющиеся исследования в этом направлении.

Сiacci С. и соавт. (2008) показали, что у пациентов с целиакией безглютеновая диета снижает частоту образования мочевых камней по сравнению с контрольной группой [43]. При недостаточности функции поджелудочной железы длительное применение ферментных препаратов уменьшает стеаторею и может предотвратить уролитиаз [44]. При ВЗК кишечную гипероксалурию можно предотвратить медикаментозной терапией, чтобы снизить активность заболевания и избежать хирургической резекции тонкой кишки [45].

Стандартной рекомендацией по лечению гипероксалурии является увеличение потребления жидкости. Не стоит забывать о соблюдении диеты с уменьшением потребления оксалатов, белка, жиров и поваренной соли с пищей, а также с увеличением употребления кальция. Однако такие диеты достаточно трудны для поддержания и зачастую не соблюдаются [46]. Оксалатную нагрузку по каждому продукту можно узнать в мобильном приложении Oxalate counts или на сайте oxalate.org.

Основой для медикаментозного лечения является антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия, направленная на снижение гипероксалурии за счет воздействия на патогенез цитомембранопатий. Назначаются витамин А, витамин Е, витамин В6, эссенциальные фосфолипиды. В одном из недавних сообщений упоминается, что пациентам с гипероксалурией стоит воздержаться от приема витамина С и заменить его, при необходимости, на другие антиоксиданты. Например, для этой цели можно использовать процистеин. Авторами указано, что перорально введенный процистеин повышает тканевые уровни антиоксиданта глутатиона [47] и снижает экскрецию оксалатов на 20–30% у здоровых людей [48].

Цитрат кальция обладает великолепной биодоступностью и лучше укрепляет костную ткань по сравнению с карбонатом кальция [49]. Выше мы уже указывали, что у пациентов с кишечной гипероксалурией часто проявляется гипоцитратурия, поэтому пероральная терапия цитратом препятствует образованию мочевых камней [50]. Различные растительные уросептики с доказанными свойствами могут усиливать диурез, способны стабилизировать мембраны клеток, поддерживать рН мочи в нужном диапазоне и связывать кальций в хелатные комплексы. Поэтому растительные уросептики нашли широкое применение в ежедневной клинической урологической практике.

Новой потенциальной стратегией лечения кишечной гипероксалурии может стать ферментативная деградация оксалата в ЖКТ с использованием перорального препарата оксалатдекарбоксилазы [51]. К сожалению, в нашей стране пока нет таких препаратов. В США существует два препарата на основе оксалатдекарбоксилазы: Oxazumet и Reloxalase, по которым проходят исследования по сей день [52]. Еще один препарат Oxabact проходит 3 фазу основного исследования в Швеции [53]. В университете Алабамы (США) проводится клиническое испытание с живыми штаммами *Oxalobacter formigenes* для преобразования неколонизированного кишечника человека в колонизированный.

Данных по воздействию на молекулярном уровне на ионообменники оксалатов в ЖКТ нам найти не удалось. Но это, несомненно, является одним из важных направлений по изучению влияния на кишечную гипероксалурию. Роль транспортного ионообменника SLC26A2 (DTDST: Diastrophic Dysplasia Sulfate Transporter) в настоящее время до конца не изучена и не ясна. Известно, что данный обменник расположен на апикальной мембране тонкой кишки крысы, проксимальном почечном канальце крысы, толстой кишке человека и в хондроцитах. Вероятно,

но это лишь предположение, SLC26A2 не играет важной роли в метаболизме оксалатов в толстой кишке и почках [54]. В исследованиях на мышах показано, что ген SLC26A3 (DRA: Down Regulated in Adenoma), экспрессируется на апикальной мембране энтероцитов, является основным транспортером, участвующим в трансклеточном поглощении оксалата. Этот ген играет решающую роль в транспорте оксалатов в энтероцитах путем уменьшения транспорта оксалатов от слизистой оболочки к серозной в подвздошной и толстой кишках. Ген SLC26A6 (PAT1: Putative Anion Transporter 1) экспрессируется в кишечнике, проксимальном канальце почки и сердце, участвует в трансклеточной секреции оксалата в качестве апикального транспортера [55]. Показано, что мыши, у которых отсутствует ген SLC26A6, имеют дефект секреции оксалата в кишечнике, приводящий к усилению поглощения «чистого» оксалата и появлению оксалатно-кальциевых камней в моче, в то время как у мышей контрольной группы нет отложений в виде солей и кристаллов [56]. Это исследование подтверждает тот факт, что SLC26A6 является основным транспортером, секреторирующим оксалат. Значит, со временем, он может стать новой мишенью в кишечнике для лечения оксалатно-кальциевого уролитиаза с применением лекарственных препаратов [57].

Имеется сообщение, что ионообменники SLC26A1 и A7, находящиеся в почках, также могут участвовать в транспорте оксалатов, но их роль до конца не изучена [58].

В литературе подробно описаны и продолжают изучаться механизмы транспорта оксалатов при помощи ионообменников семейства SLC4. Полипептид SLC4A1 широко экспрессируется в эритроцитах и в интеркалированных кислотопродуцирующих клетках типа А почечного собирательного канальца. Мутации фенотипа данного гена в почечных канальцах приводят к ацидификации мочи и оксалурии. Подходы к ограничению парацеллюлярного транспорта оксалатов также могут быть эффективными [59]. Манипулирование этими транспортерами может привести к снижению абсорбции оксалата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетически детерминированные особенности генов рецепторов и транспортных систем организма, их строение и приобретенные мутации влияют на механизмы образования камней в мочевых путях. ВЗК значительно повышают риск возникновения нефролитиаза за счет оксалурии.

Необходимы дальнейшие исследования транспорта оксалатов, переработки оксалатов почками, роли

окислительного стресса, антиоксидантов и метаболизма аскорбиновой кислоты с целью появлению новых методов лечения гипероксалурии в ближайшем будущем.

Актуальной остается проблема коррекции кишечной оксалурии как у здоровых людей, так и у пациентов с различными поражениями кишечника, поэтому необходимо продолжить научный поиск с перспективыми решениями данного вопроса.

Анионообменники SLC4 и SLC26 играют незаменимую роль в поддержании гомеостаза оксалатов и дают новое представление о МКБ, хотя их роль изучена не до конца. В настоящее время именно эти анионообменники являются современной терапевтической мишенью для предупреждения выведения оксалатов с мочой и лечения МКБ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Сбор и обработка материалов: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Статистическая обработка: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Написание текста: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Редактирование: Барышева О.Ю., Симапов Р.Н.

AUTHORS CONTRIBUTION

Research concept and design: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva.

Materials collection and processing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Statistical processing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Text writing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Editing: Ol'ga Yu. Barysheva, Ruslan N. Simanov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Симапов Руслан Николаевич — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, врач-уролог урологического отделения Республиканской больницы имени В.А. Баранова; ORCID 0000-0003-1246-7233. SPIN: 3747-8245. AuthorID: 1133010.

Барышева Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, заведующая гастроэнтерологическим, нефрологическим отделением Республиканской больницы имени В.А. Баранова; ORCID 0000-0002-2133-4849. SPIN: 4896-5434, AuthorID: 128616.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ruslan N. Simanov — 0000-0003-1246-7233

Ol'ga Yu. Barysheva — 0000-0002-2133-484

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):5. doi: [10.1186/s12967-018-1756-4](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4)
- Helvacı MR, Algin MC, Kaya H. Irritable bowel syndrome and chronic gastritis, hemorrhoid, urolithiasis. *Eurasian Journal of Medicine*. 2009;41(3):158–161.
- Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, et al. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003;63(1):255–65. doi: [10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x)
- McConnell N, Campbell S, Gillanders I, et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU International*. 2002;89(9):835–841. doi: [10.1046/j.1464-410x.2002.02739.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02739.x)
- Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протощак В.В., и соавт. Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;2:68–72. / Shestaeв A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V. et al. Oxalate metabolism and the role of oxalobacter formigenes in the development of urolithiasis. *Experimental and clinical urology*. 2013;2:68–72. (in Russ.).
- Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, et al. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(7):1362–8. doi: [10.1093/ndt/12.7.1362](https://doi.org/10.1093/ndt/12.7.1362)
- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, et al. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med*. 2003;115(1):26–32. doi: [10.1016/s0002-9343\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00201-8)
- Филиппова Т.В., Светличная Д.В., Руденко В.И., и соавт. Урология. 2019;5:140–143. doi: [10.18565/urology.2019.5.140-143](https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.140-143) / Filippova T.V., Svetlichnaya D.V., Rudenko V.I., et al. *Urology*. 2019;5:140–143. (in Russ.). doi: [10.18565/urology.2019.5.140-143](https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.140-143)
- Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. doi: [10.1007/s11883-017-0678-6](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6)
- Малхасян В.А., Семенякин И.В., Колонтарёв К.Б. Метафилактика мочекаменной болезни: методические рекомендации. М.: 20.10.2021. ГБУЗ «ГКБ им. Спасокукоцкого ДЗМ». 2021; с. 19. / Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Kolontayev K.B. Metaphylaxis of urolithiasis: methodological recommendations. Moscow: 10/20/2021. Spasokukotsky City Clinical Hospital. 2021; p. 19. (in Russ.).
- Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(10):986–91. doi: [10.1007/s00467-003-1234-x](https://doi.org/10.1007/s00467-003-1234-x)
- Riedel TJ, Johnson LC, Knight J, et al. Structural and Biochemical Studies of Human 4-hydroxy-2-oxoglutarate Aldolase: Implications for Hydroxyproline Metabolism in Primary Hyperoxaluria. *PLoS One*. 2011;6(10):e26021. doi: [10.1371/journal.pone.0026021](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026021)
- Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, et al. Mutations in DHPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet*. 2010;10;87(3):392–9. doi: [10.1016/j.ajhg.2010.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.023)
- Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr*. 2005 Jul;135(7):1673–7. doi: [10.1093/jn/135.7.1673](https://doi.org/10.1093/jn/135.7.1673)
- Krishnamurthy MS, Hruska KA, Chandhoke PS. The urinary response to an oral oxalate load in recurrent calcium stone formers. *J Urol*. 2003;169(6):2030–3. doi: [10.1097/01.ju.0000062527.37579.49](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000062527.37579.49)
- Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатии детского возраста. *Педиатрия*. 1990;9:53–60. / Klembovsky A.I. Dysplastic bases for the development of childhood

- nephropathy. *Paediatrics*. 1990;9:53–60. (in Russ.).
17. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармако-терапия. *Педиатрия*. 2013;4(42):8–16. / Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with calciumoxalate crystalluria. Effective pharmacotherapy. *Paediatrics*. 2013;4(42):8–16. (in Russ.).
 18. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н., и соавт. Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза. *Русский медицинский журнал*. 2019;11:2–6. / Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium-oxalate urolithiasis. *Russian medical journal*. 2019;11:2–6. (in Russ.).
 19. Bird VY, Khan SR. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? *Arch Esp Urol*. 2017;70(1):12–27.
 20. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb;10(2):226–35. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv138](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv138)
 21. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Системы органов пищеварения и органов мочеиспускания: морфофункциональная и клиническая общность. *Медицинский журнал «Лечащий врач»*. 2013; с.6-20. [Интернет]. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435723>. / Belmer S.V., Gasilina T.V. Systems of digestive organs and urinary organs: morphofunctional and clinical commonality. *Medical journal "Lechachashchy doctor"*. 2013; pp. 06-20. [Internet]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435723>. (in Russ.)
 22. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol*. 2014 Jun;27(3):241–5. doi: [10.1007/s40620-013-0034-z](https://doi.org/10.1007/s40620-013-0034-z)
 23. Liebman M, Al-Wahsh IA. Probiotics and other key determinants of dietary oxalate absorption. *Adv Nutr*. 2011;2(3):254–60. doi: [10.3945/an.111.000414](https://doi.org/10.3945/an.111.000414)
 24. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int*. 2009;103(1):18–21. doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x)
 25. Hatch M, Cornelius J, Allison M, et al. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int*. 2006;69(4):691–698. doi: [10.1038/sj.ki.5000162](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000162)
 26. Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int*. 2013;83(6):1144–9. doi: [10.1038/ki.2013.104](https://doi.org/10.1038/ki.2013.104)
 27. Knight J, Deora R, Assimos DG, et al. The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis*. 2013;41(3):187–96. doi: [10.1007/s00240-013-0566-7](https://doi.org/10.1007/s00240-013-0566-7)
 28. Kumar R, Ghoshal UC, Singh G, et al. Infrequency of colonization with Oxalobacter for migenesin inflammatory bowel disease: possible role in renal stone formation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(12):1403–9. doi: [10.1111/j.1440-1746.2004.03510.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03510.x)
 29. Tasian GE, Jemielita T, Goldfarb DS, et al. Oral antibiotic exposure and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(6):1731–1740. doi: [10.1681/ASN.2017111213](https://doi.org/10.1681/ASN.2017111213)
 30. Joshi S, Goldfarb DS. The use of antibiotics and risk of kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(4):311–315. doi: [10.1097/MNH.0000000000000510](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000510)
 31. Mittal RD, Kumar R, Bid HK, et al. Effect of antibiotics on Oxalobacter formigenes colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol*. 2005;19(1):102–6. doi: [10.1089/end.2005.19.102](https://doi.org/10.1089/end.2005.19.102)
 32. Sidhu HL, Enatska L, Ogen S, et al. Evaluating children in the Ukraine for colonization with the intestinal bacterium Oxalobacter formigenes, using a polymerase chain reaction detection system. *Mol Diagn*. 1997;2(2):89–97. doi: [10.1054/MODI00200089](https://doi.org/10.1054/MODI00200089)
 33. Деркач И.А. Значение кишечника в развитии уролитиаза. *Новости медицины и фармации*. 2015;1(527):33–37. / Derkach I.A. The importance of the intestine in the development of urolithiasis. *News of medicine and pharmacy*. 2015;1(527):33–37. (in Russ.).
 34. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819–31. doi: [10.3748/wjg.v12.i30.4819](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i30.4819)
 35. Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2004;66(2):676–82. doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x)
 36. Berg W, Uhlemann C, Meissner A, et al. Stress-related alteration of urine compositions: idiopathic CaOx stone formers, patients with chronic inflammatory bowel disease (CIBD) and healthy controls. *Urologe A*. 2011;50(12):1606–13. German. doi: [10.1007/s00120-011-2706-4](https://doi.org/10.1007/s00120-011-2706-4)
 37. Cameron MA, Maalouf NM, Poindexter J, et al. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. *Kidney Int*. 2012;81(11):1123–30. doi: [10.1038/ki.2011.480](https://doi.org/10.1038/ki.2011.480)
 38. Glas J, Seiderer J, Bayrle C, et al. The role of osteopontin (OPN/SPP1) haplotypes in the susceptibility to Crohn's disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e29309. doi: [10.1371/journal.pone.0029309](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029309)
 39. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113–20. doi: [10.2147/JIR.S65979](https://doi.org/10.2147/JIR.S65979)
 40. Taylor EN, Curhan GC. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources, and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol*. 2013 Oct;190(4):1255–9. doi: [10.1016/j.juro.2013.03.074](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.03.074)
 41. Vernia P, Loizos P, Giuseppantonio ID, et al. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(4):312–7. doi: [10.1016/j.crohns.2013.09.008](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.008)
 42. Witting C, Langman CB, Assimos D, et al. Pathophysiology and Treatment of Enteric Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(3):487–495. doi: [10.2215/CJN.08000520](https://doi.org/10.2215/CJN.08000520) doi: [10.2215/CJN.08000520](https://doi.org/10.2215/CJN.08000520)
 43. Ciacci C, Spagnuolo G, Tortora R, et al. Urinary stone disease in adults with celiac disease: Prevalence, incidence and urinary determinants. *J Urol*. 2008;180(3):974–9. doi: [10.1016/j.juro.2008.05.007](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.007)
 44. Chidekel AS, Dolan TF Jr. Cystic fibrosis and calcium oxalate nephrolithiasis. *Yale J Biol Med*. 1996;69(4):317–321.
 45. Fagagnini S, Heinrich H, Rossel JB, et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185193. doi: [10.1371/journal.pone.0185193](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185193)
 46. Pang R, Linnes MP, O'Connor HM, et al. Controlled metabolic diet reduces calcium oxalate supersaturation but not oxalate excretion after bariatric surgery. *Urology*. 2012;80(2):250–4. doi: [10.1016/j.urology.2012.02.052](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.052)
 47. Deevska G, Sunkara M, Karakashian C, et al. Effect of procysteine on aging-associated changes in hepatic GSH and SMase: evidence for transcriptional regulation of smpd 3. *J Lipid Res*. 2014;55(10):2041–52. doi: [10.1194/jlr.M048223](https://doi.org/10.1194/jlr.M048223)
 48. Holmes RP, Assimos DG, Leaf CD, et al. The effects of (L)-2-oxothiazolidine-4-carboxylate on urinary oxalate excretion. *J Urol*. 1997;158(1):34–37. doi: [10.1097/00005392-199707000-00008](https://doi.org/10.1097/00005392-199707000-00008)
 49. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, et al. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19(9):1256–61. doi: [10.1007/s11695-009-9850-6](https://doi.org/10.1007/s11695-009-9850-6)
 50. Siener R, Petzold J, Bitterlich N, et al. Determinants of urolithiasis in patients with intestinal fat malabsorption. *Urology*. 2013;81(1):17–24. doi: [10.1016/j.urology.2012.07.107](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.107)
 51. Langman CB, Grujic D, Pease RM, et al. A double-blind, placebo controlled, randomized phase 1 cross-over study with ALLN-177, an orally administered oxalate degrading enzyme. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):150–8. doi: [10.1159/000448766](https://doi.org/10.1159/000448766)
 52. Burns Z, Knight J, Fargue S, et al. Future Treatments for Hyperoxaluria. *Curr Opin Urol*. 2020;30(2):171–176. doi: [10.1097/MOU.0000000000000709](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000709)

53. Hoppe B, Pellikka PA, Dehmel B, et al. Effects of Oxalobacter formigenes in subjects with primary hyperoxaluria Type 1 and end-stage renal disease: a Phase II study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(8):1464–1473. doi: [10.1093/ndt/gfaa135](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa135)
54. Ohana E, Shcheynikov N, Park M, et al. Solute carrier family 26 member a2 (Slc26a2) protein functions as an electroneutral SOFormula/OH-/Cl- exchanger regulated by extracellular Cl-. *J Biol Chem.* 2012;287(7):5122–5132. doi: [10.1074/jbc.M111.297192](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.297192)
55. Whittamore JM, Hatch M. The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis.* 2017;45(1):89–108. doi: [10.1007/s00240-016-0952-z](https://doi.org/10.1007/s00240-016-0952-z)
56. Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nat Genet.* 2006;38(4):474–478. doi: [10.1038/ng1762](https://doi.org/10.1038/ng1762)
57. Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, et al. The Handling of Oxalate in the Body and the Origin of Oxalate in Calcium Oxalate Stones. *Urol Int.* 2020;104:167–176. doi: [10.1159/000504417](https://doi.org/10.1159/000504417)
58. Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2–3):494–515. doi: [10.1016/j.mam.2012.07.009](https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.009)
59. Alper SL. Molecular physiology of SLC4 anion exchangers. *Exp Physiol.* 2006;91:153–161. doi: [10.1113/expphysiol.2005.031765](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031765)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-136-149>



Искусственный интеллект в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы)

Филь Т.С., Бакулин И.Г.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России (Пискаревский пр., д. 47, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия)

РЕЗЮМЕ В настоящее время ученые из разных стран изучают возможности применения методов машинного обучения для повышения точности эндоскопической и лучевой диагностики у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) как для уменьшения временных затрат врачей на описание результатов исследований, так и для уменьшения сроков верификации диагноза. Прогнозирование течения ВЗК на основе искусственного интеллекта (ИИ) с созданием прогностических сценариев (моделей) — еще одно перспективное направление в гастроэнтерологии. В данном обзоре проанализированы основные направления научных проектов по внедрению ИИ и методов машинного обучения в диагностику и прогнозирование течения ВЗК. Особое внимание в статье уделяется проблемам, с которыми сталкиваются специалисты при применении методов ИИ, способам их решения, а также перспективам использования ИИ у пациентов с ВЗК. Представлены возможности применения ИИ для скрининга колоректального рака, анализа медицинских карт.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, искусственный интеллект, колоректальный рак

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Филь Т.С., Бакулин И.Г. Искусственный интеллект в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 136–149. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-136-149>

Artificial intelligence in the diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases (review)

Tatiana S. Fil', Igor G. Bakulin

Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health (Piskarevsky ave., 47, St. Petersburg, 195067, Russia)

ABSTRACT Currently scientists from different countries are exploring the possibilities of using machine learning methods to improve the accuracy of endoscopic and radiation diagnostics in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) both to reduce the time spent by doctors on describing the results and to reduce the time needed to verify the diagnosis. Predicting the course of IBD based on artificial intelligence (AI) with the creation of predictive scenarios (models) is another promising area in gastroenterology. This review analyzes the main directions of scientific projects on the introduction of AI and machine learning methods in the diagnosis and prediction of the course of IBD. The article pays special attention to the problems faced by specialists in the application of AI methods, ways to solve them, as well as the prospects for using AI in patients with IBD. The possibilities of using AI for colorectal cancer screening and analysis of medical records are presented.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, artificial intelligence, colorectal cancer

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Fil' T.S., Bakulin I.G. Artificial intelligence in the diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):136–149. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-136-149>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Филь Татьяна Сергеевна, ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия; тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: fts-88@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Fil' Tatiana Sergeevna, Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health, 47 Piskarevsky ave., Saint Petersburg, 195067, Russia; tel.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: fts-88@mail.ru

Дата поступления — 13.03.2024
Received — 13.03.2024

После доработки — 28.06.2024
Revised — 28.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024
Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа хронических иммуновоспалительных заболеваний кишечника. Язвенный колит (ЯК) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении [1]. Болезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего желудочно-кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений [2].

Высокие показатели выявления ВЗК отмечаются в Европе (язвенный колит — 505 на 100 000 в Норвегии; болезнь Крона — 322 на 100 000 в Германии) и Северной Америке (язвенный колит — 286 на 100 000 в США; болезнь Крона — 319 на 100 000 в Канаде), кроме того с 1990 года растет заболеваемость ВЗК в развитых странах Африки, Азии и Южной Америки (для болезни Крона прирост 11,1% [95% ДИ: 4,8–17,8%] и для язвенного колита прирост 14,9% [95% ДИ: 10,4–19,6%]) [3].

Дебют ВЗК может быть в любом возрасте, однако, по данным Регистра Северо-Западного центра лечения ВЗК ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, пик дебюта симптомов и ЯК, и БК приходится на молодой, от 18 до 30 лет, возраст пациентов. По литературным данным, в России средний срок постановки диагноза от момента появления первых симптомов заболевания составляет от 1 до 1,5 лет — при ЯК и от 2,5 до 3,5 года — при БК [4,5]. В настоящее время не существует единого эталонного стандарта диагностики ВЗК [6]. Окончательная постановка диагноза ВЗК нередко требует проведения дорогостоящих инструментальных методов и специальной подготовки врачей (гастроэнтеролога, терапевта, хирурга) для интерпретации результатов этих исследований. Более того, выполнение полного алгоритма не исключает отсутствие достаточного количества информации для постановки диагноза ВЗК, что приводит к длительным срокам верификации окончательного диагноза [7,8]. Основным лечебным подходом для ВЗК является противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия (системные глюкокортикостероиды, таргетная иммуносупрессивная терапия, генно-инженерная биологическая терапия). В соответствии с концепцией «*treat to target*», долгосрочная цель лечения пациента — достижение эндогистологического заживления

при ЯК и трансмурального заживления при БК. При неблагоприятном течении ВЗК и неадекватной терапии могут развиваться различные осложнения (кишечное кровотечение, кишечные свищи, абсцессы), требующие хирургического лечения, приводящие к инвалидизации и значительному снижению качества жизни пациентов. Так, частота операций на протяжении всей жизни обычно составляет 50% — для БК и 20–30% — для ЯК. По наблюдениям Bernstein C.N. и соавт. (2006), совокупная частота хирургических вмешательств увеличивается по мере длительности заболевания и составляет 10–35%, 21–59% и 37–61% через 1, 5 и 10 лет после постановки диагноза, соответственно [9].

Основные вызовы в лечении пациентов с ВЗК: значительное бремя ВЗК для системы здравоохранения (сложные методы диагностики, дорогостоящее лечение, значительная частота инвалидизации при ЯК и БК), отсутствие практического применения знаний о факторах риска ВЗК в профилактических целях, объективные трудности диагностики заболеваний в связи с недостаточностью лабораторно-инструментальных и морфологических данных для верификации диагноза, высокие риски осложнений и хирургического лечения, недостаточный опыт врачей первичного звена в интерпретации результатов инструментальной диагностики, недостаточная эффективность существующих методов фармакотерапии и медикаментозных способов профилактики рецидивов.

Искусственный интеллект — помощник врача в диагностике ВЗК

Искусственный интеллект (ИИ) — это комплекс технологических решений, позволяющих имитировать когнитивные функции человека и получать при выполнении конкретных задач результаты как минимум сопоставимые с интеллектуальной деятельностью человека. В основе ИИ лежат методы машинного обучения, которые, в свою очередь, представляют собой математические функции. Математическая модель в процессе «обучения» находит зависимости между данными в массиве обучающей выборки и, таким образом, приобретает способность классифицировать данные или предсказывать их. Среди методов машинного обучения выделяется метод глубокого обучения — это математические модели, имеющие скрытые слои, позволяющие находить менее очевидные для человека взаимосвязи. В зависимости от наличия или отсутствия этапа разметки наборов данных методы машинного обучения делятся на обучение с учителем (с разметкой) или без учителя (без

разметки). Разметка данных, процесс трудоемкий и дорогостоящий, позволяет задать в обучающем датасете выходные данные и направить систему на поиск закономерностей в рамках, соответствующих цели исследования. В медицинском ИИ наибольшее распространение получили методы обучения с учителем (с разметкой).

Значительный рост исследований и объема инвестиций в разработку цифровых технологий и ИИ в медицине связывают с прошедшей пандемией COVID-19, когда система здравоохранения всего мира испытывала колоссальную нагрузку. Гастроэнтерология — не исключение: по литературным данным, количество исследований по применению ИИ для ВЗК в мире практически удвоилось в период с 2020 по 2021 гг. [10]. В международной базе биомедицинских исследований Pubmed по запросу «Artificial intelligence and inflammatory bowel disease» без дополнительных фильтров найдена 551 публикация. При этом до 2010 г. — по одной публикации, затем прогрессивный рост числа публикаций, с пиком в 2020–2021 гг.: в 2019 г. — 33 публикации, в 2020 г. — 61, в 2021 г. — 107, в 2022 г. — 134, в 2023 г. — 150 публикаций.

Ученые всего мира работают над тем, чтобы цифровые технологии и ИИ могли помогать врачам, сокращая время на исследование, повышая производительность их труда в условиях кадрового дефицита, а также повышая диагностическую точность врача.

Искусственный интеллект при проведении эндоскопической диагностики патологии толстой кишки

Одним из основных методов диагностики ВЗК является эндоскопическое исследование, которое представляется в виде изображений слизистой оболочки кишки или в формате видеопотока. Для обработки изображений методами машинного обучения применяют свёрточные нейронные сети — один из методов глубокого обучения. По мнению ряда ученых, в гастроэнтерологии имеется высокий потенциал

в применении ИИ, благодаря возможности автоматического распознавания и интерпретации изображений при эндоскопии [11].

Так, Ozawa T.C. с соавт. (2019) из калифорнийского университета создали систему автоматизированной эндоскопической диагностики на основе свёрточной нейронной сети, которая была обучена отличать эндоскопическую ремиссию (по шкале Schroeder 0 баллов) от слизистой оболочки с признаками активного ЯК на наборе из 26304 изображений слизистой оболочки толстой кишки, полученных от 841 пациента с ЯК, которые были размечены в соответствии со шкалой Мейо. При тестировании на независимом наборе из 3981 изображений, полученных от 114 пациентов с ЯК, нейросеть продемонстрировала высокую точность в определении ремиссии для слизистой оболочки прямой кишки, и несколько меньшую точность — для слизистой оболочки правой и левой сторон толстой кишки (AUC = 0,92, 0,83 и 0,83, соответственно) [12]. Аналогичное исследование было проведено Stidham R. (2020), обучившим многослойную свёрточную нейронную сеть различать эндоскопическую ремиссию и активное течение ЯК на 16 514 изображений от 3082 уникальных пациентов, из них 3980 (24,1%) изображений были классифицированы как заболевание от умеренной до тяжелой степени по установленной контрольной шкале. Созданная ИИ-система показала хорошие результаты в дифференциальной диагностике эндоскопической ремиссии от активного течения заболевания: AUROC 0,966 (95% ДИ: 0,967–0,972); прогностическая ценность положительного результата составила 0,87 (95% ДИ: 0,85–0,88), чувствительность — 83,0% (95% ДИ: 80,8–85,4%) и специфичность — 96,0% (95% ДИ: 95,1–97,1%); прогностическая ценность отрицательного результата была 0,94 (95% ДИ: 0,93–0,95). Взвешенное κ -соответствие между ИИ-моделью и мнением экспертной группы было хорошим ($\kappa = 0,84$; 95% ДИ: 0,83–0,86) и соответствовало значению согласованности между врачами-экспертами ($\kappa = 0,86$; 95% ДИ: 0,85–0,87) [13].

RESULTS BY YEAR

551 results

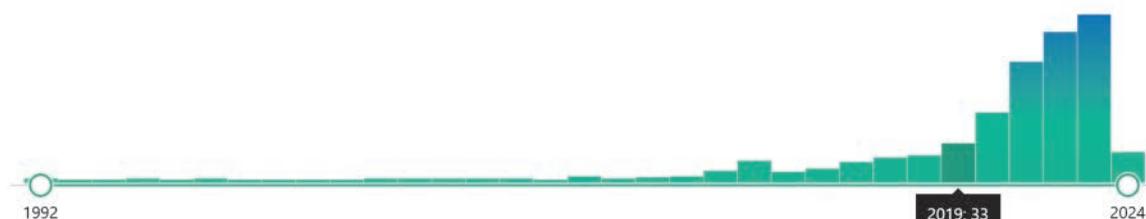


Рисунок 1. Количество научных проектов по теме применения ИИ для ВЗК

Figure 1. Number of scientific projects on the use of artificial intelligence for inflammatory bowel diseases

Lo B. и соавт. (2022) разработали модель на основе свёрточных нейронных сетей Inception-V3 и EfficientNet-B0 — EfficientNet-B4 для классификации изменения слизистой оболочки: для проекта были собраны и размечены 1484 уникальных эндоскопических изображения от 467 пациентов; на основании данного датасета были обучены несколько моделей машинного обучения на основе свёрточных нейронных сетей. В самой сложной задаче — дифференцировке всех категорий по Schroeder — окончательная модель достигла тестовой точности 0,84. При работе системы в бинарных задачах различения 0 баллов по Schroeder — против 1–3 баллов по Schroeder и 0–1 баллов по Schroeder — против 2–3 балла по Schroeder были достигнуты точности 0,94 и 0,93, а площади под кривыми AUC-ROC составили 0,997 и 0,998, соответственно. Таким образом, ИИ может помогать не только отличать норму от патологии, но и проводить стратификацию активности заболевания [14]. Vyrne M. с соавт. (2021), провели работу по обучению свёрточной нейронной сети на более чем 375000 размеченных эндоскопических изображений слизистой оболочки толстой кишки, которые были разделены на обучающую, тестовую и валидирующую выборки в пропорции 60/20/20. При этом около 22 000 (около 6%) изображений были маркированы как нормальная слизистая оболочка, в остальных изображениях были размечены изменения сосудистого рисунка, дефекты слизистой оболочки, баллы по шкале Мейо и UCEIS. Общая точность ИИ-модели в данном исследовании около 88% [15]. Несколько более сложной задачей для ИИ является обработка видеопотока изображений эндоскопического исследования для помощи врачу в режиме реального времени. Так, ученые из США опубликовали данные испытания модели на основе свёрточной нейронной сети Inception-v3, обученной на 169 видеозаписях эндоскопии. Видеопоток разбивали на наборы неподвижных изображений, которые были размечены врачами-экспертами по степени активности воспаления с указанием баллов по Schroeder. Задачу классификации неподвижных изображений ИИ-система решала с высокой чувствительностью и специфичностью: среднее значение чувствительности для 5-fold кросс-валидации — 0,902, специфичности — 0,870, средняя AUC = 0,961. Однако при тестировании на видеопотоке метрики качества несколько ухудшились: ИИ-система правильно отличала ремиссию (по Schroeder 0-1) от активного заболевания (по шкале Schroeder 2-3) в 83,7% (221 из 264) видеороликов, однако были приближены к мнению врачей-экспертов при оценке аналогичных видеопотоков [16]. Gottlieb K. с соавт. (2021) обучили рекуррентную нейронную сеть (RNN) сразу

на основе видеороликов: 795 полнометражных видеозаписей эндоскопии были проспективно собраны в ходе второй фазы многоцентрового клинического исследования с участием 249 пациентов из 14 стран, общим объемом 19,5 миллионов кадров изображений. Все видеоролики были обработаны с целью удаления аномалий и централизованно классифицированы врачами-экспертами по Schroeder и по эндоскопическому индексу тяжести язвенного колита (UCEIS), затем на основе этих полнометражных записей эндоскопии рекуррентная нейронная сеть была обучена функциям прогнозирования индекса Schroeder и UCEIS. В дальнейшем результаты работы модели сравнивали с заключениями врачей-экспертов: показатель соответствия составил 0,844 (95% ДИ: 0,787–0,901) для эндоскопического индекса Мейо и 0,855 (95% ДИ: 0,80–0,91) для UCEIS, что можно считать достаточно высоким уровнем согласованности результатов ИИ и врача-эксперта [17].

Другим вариантом дифференцировки активности ЯК является пиксельное распознавание оттенков красного при колоноскопии. Bossuyt P. (2020) разработали алгоритм машинного обучения, основанный на данных о цвете пикселей из цветовой карты наряду с определением сосудистого рисунка. В когорте из 29 пациентов с ЯК и 6 здоровых в контрольной группе показатель «плотности красного» коррелировал с индексом эндоскопической активности по Schroeder ($r = 0,76, p < 0,0001$) и эндоскопическим индексом тяжести ЯК ($r = 0,74, p < 0,0001$). В валидационном датасете показатель «плотность красного» также значимо коррелировал с индексом эндоскопической активности ($r = 0,65, p = 0,00002$) [18].

Искусственный интеллект при проведении эндоскопической диагностики патологии тонкой кишки

В отличие от ЯК, при БК поражается не только толстая кишка, но и тонкая; из эндоскопических методов диагностики патологии тонкой кишки в настоящее время на практике доступны лишь методы видеокапсульной эндоскопии. Капсульная эндоскопия произвела революцию в исследовании тонкой кишки, однако просмотр видео продолжительностью 8–10 часов отнимает много времени у врачей. Для этого метода также разрабатывают ИИ-помощников.

Японские ученые Aoki T. с соавт. обучили многослойную свёрточную нейронную сеть на основе Single Shot Multibox распознавать дефекты на слизистой оболочке, используя 5360 изображений, полученных при видеокапсульной эндоскопии. Качество модели оценивали с использованием независимого тестового набора из 10440 изображений тонкой кишки, на обработку которого ИИ-модели потребовалось всего

233 секунды. AUC для обнаружения на слизистой эрозий и язв составила 0,958 (95% ДИ: 0,947–0,968), чувствительность, специфичность и точность составили 88,2% (95% ДИ: 84,8–91,0%), 90,9% (95% ДИ: 90,3–91,4%) и 90,8% (95% ДИ: 90,2–91,3%), соответственно [19].

В другом проекте эта группа японских ученых изучала вопрос, может ли система на основе свёрточных нейронных сетей сократить время анализа данных при капсульной эндоскопии. Было подготовлено 20 видеозаписей капсульной эндоскопии тонкой кишки, каждая из которых включала 0–5 дефектов слизистой оболочки тонкой кишки (эрозии или язвы). В проекте сравнивались два алгоритма анализа данных: (А) заключение только эндоскописта и (Б) заключение эндоскописта после первичного анализа с помощью ИИ-сервиса. Два эксперта и четыре стажера независимо друг от друга просматривали по 20 видеороликов каждый (10 — для процесса А и 10 — для процесса Б). Результатами были время подготовки заключения и частота обнаружения эндоскопистами дефектов слизистой оболочки. «Золотым стандартом» были заключения, сделанные двумя независимыми экспертами. В результате среднее время подготовки заключения эндоскопистами было значительно короче по алгоритму Б (эксперт — 3,1 мин.; стажер — 5,2 мин.) по сравнению с алгоритмом А (эксперт — 12,2 мин.; стажер — 20,7 мин.) ($p < 0,001$). При этом частота обнаружения дефектов слизистой оболочки эндоскопистами существенно не снизилась в процессе Б (эксперт — 87%; стажер — 55%) по сравнению с процессом А (эксперт — 84%; стажер — 47%). Таким образом, ИИ-сервисы способны выполнять свою главную функцию — помогать врачу сокращать время на обработку результатов исследований [20]. Ferreira J. с соавт. из Португалии в период с 2017 по 2020 гг. использовали в общей сложности 8085 изображений капсулы «PillCam». В этом датасете было 2855 изображений язв и 1975 изображений эрозий, на остальных изображениях была нормальная слизистая оболочка кишечника. Была создана свёрточная нейронная сеть на основе модели Xception с ее весами, обученными в ImageNet. Общая чувствительность и специфичность модели составили 90,0% и 96,0%, соответственно, точность и достоверность этой модели составили 97,1% и 92,4%, соответственно: в частности, алгоритм выявил язвы с чувствительностью 83% и специфичностью 98%, а эрозии с чувствительностью и специфичностью 91% и 93%, соответственно. Коэффициент AUC для обнаружения язв и эрозий на изображениях РСС составил 1,00 [21].

Группа ученых из Израиля протестировала многослойную нейронную сеть для обнаружения

проходимых стриктур при капсульной эндоскопии. В целом набор данных включал 27892 изображения капсульной эндоскопии: 1942 изображения стриктур, 14266 изображений нормальной слизистой оболочки и 11684 изображения язв, которые были распределены по тяжести. В задаче классификации стриктур ИИ-модель продемонстрировала среднее значение точности проведенных 10-ти кросс-валидаций на уровне 93,5%. Метрики качества в дифференциальной диагностике были очень хорошими: между стриктурами и нормальной слизистой оболочкой (площадь под кривой AUC 0,989), стриктурами и всеми язвами (AUC 0,942), а также между стриктурами и различными степенями язв (для легких, умеренных и тяжелых язв — AUC 0,992, 0,975 и 0,889, соответственно). Такая точность обнаружения язв и стриктур с помощью глубоких нейронных сетей позволяет автоматически интерпретировать результаты, связанные с БК [22]. Barash Y. (2021) из Израиля также исследовали задачу классификации язв на слизистой оболочке тонкой кишки с помощью свёрточной нейронной сети. В эксперименте было использовано 17640 изображений капсульной эндоскопии от 49 пациентов: 7391 изображений с язвами слизистой оболочки и 10 249 изображений нормальной слизистой оболочки. При этом 2598 случайно выбранных изображений с язвенными дефектами были ранжированы (размечены) от 1 до 3 в зависимости от тяжести язвенных дефектов. ИИ-алгоритм был обучен на 1242 размеченных изображениях. Точность классификации алгоритма составила 0,91 (95% ДИ: 0,867–0,954) для язв 1 степени по сравнению с язвами 3 степени, 0,78 (95% ДИ: 0,716–0,844) для язв 2 степени по сравнению с язвой 3 степени и 0,624 (95% ДИ: 0,547–0,701) — для язв 1 степени по сравнению со 2 степенью. Хотя метрики качества работы ИИ-сервиса в данном эксперименте требуют дальнейшего улучшения модели, эксперимент демонстрирует, что ИИ-системы потенциально могут облегчить и улучшить диагностику у пациентов БК тонкой кишки [23].

Однако не только язвенные дефекты могут быть оценены при капсульной эндоскопии. Так, китайские ученые в период с июля 2016 по июль 2018 гг. собрали 113 426 569 изображений от 6970 пациентов с болезнью Крона тонкой кишки в 77 медицинских центрах. На наборе из 158 235 изображений, полученных от 1970 пациентов, свёрточная нейросеть была обучена отличать аномальные изображения от нормальных, кроме того, изображения были классифицированы как «норма», «воспаление», «язва», «полипы», «лимфангиэктазии», «кровотечение», «сосудистые заболевания», «объемные образования», «гиперплазия лимфатических фолликулов», «дивертикул», «паразит» и другие. Модель была дополнительно

валидирована на наборе изображений от 5000 независимых пациентов. Эти же изображения были оценены с помощью обычного анализа 20 врачами. В результате на изображениях из тестового набора после окончательной консенсусной оценки было выявлено 4206 аномалий у 3280 пациентов. ИИ-модель выявила отклонения с чувствительностью 99,88% в анализе для каждого пациента (95% ДИ: 99,67–99,96%) и чувствительностью 99,90% — в анализе для каждого поражения (95% ДИ: 99,74–99,97%). Врачи-эксперты выявили отклонения с чувствительностью 74,57% (95% ДИ: 73,05–76,03%) — при анализе каждого пациента и 76,89% — при анализе каждого поражения (95% ДИ: 75,58–78,15%). Среднее время подготовки заключения на одного пациента составило $96,6 \pm 22,53$ минуты — при обычном считывании и $5,9 \pm 2,23$ минуты — при расшифровке с помощью ИИ ($p < 0,001$) [24].

Группа ученых из Израиля провела исследование по применению ИИ для выявления язв тонкой кишки при капсульной энтероскопии: свёрточная нейронная сеть была обучена классифицировать изображения либо на нормальную слизистую оболочку, либо на язвы слизистой оболочки. Сначала обучили сеть на 5-кратных случайным образом разделенных изображениях (в каждом наборе 80% — обучающий датасет и 20% — тестовый). Затем ученые провели 10 экспериментов, в которых изображения от одной группы пациентов использовались для обучения сети, а изображения от другой группы пациентов использовались для тестирования сети. Итоговый датасет включал 17640 изображений капсульной энтероскопии от 49 пациентов: 7391 изображение с язвами слизистой оболочки и 10249 изображений нормальной слизистой оболочки. ИИ-модель продемонстрировала отличные результаты: AUC — 0,99 и точностью — от 95,4% до 96,7% [25].

Таким образом, применение ИИ-алгоритмов обеспечивает высокую и стабильную диагностическую точность при сокращенном времени считывания; в будущем алгоритмы глубокого обучения могут дополнить и облегчить анализ результатов капсульной энтероскопии. Кроме того, ИИ может быть использован для дифференциальной диагностики. Так, группа европейских ученых разработали модель на основе свёрточных нейронных сетей, позволяющую отличать ВЗК от инфекционного и ишемического колита, используя 1796 эндоскопических изображений, полученных во время 584 колоноскопий у 494 пациентов, а также алгоритм на основе «решающих деревьев» по анализу клинических данных, затем была проведена оценка метрик качества для сочетания этих двух моделей. По результатам исследования

глобальная точность нейросети, решающих деревья и гибридного подхода составила 0,709, 0,792 и 0,766, соответственно. Положительные прогностические значения составили 0,602, 0,702 и 0,657, соответственно. Глобальная точность свёрточной нейросети и врачей-эндоскопистов не различалась (0,721). Метрики качества в данном эксперименте требуют дополнительного изучения и оценки, и, вероятно, увеличения обучающего набора данных [26].

Кроме метода компьютерного зрения, дифференциальная диагностика может проводиться на основе обработки естественного языка. Так, Tong Y. с соавт. (2020) разработали ИИ-алгоритм для дифференциальной диагностики БК, ЯК и туберкулеза кишечника (ТБК) на основе описания эндоскопического исследования. В этом проекте входными данными было описание эндоскопического изображения в виде произвольного текста. Сегментация слов и фильтрация по ключевым словам проводились в качестве предварительной обработки данных, затем построены три классификатора двух классов (ЯК и БК, ЯК и ТБК, БК и ТБК) и классификатор трех классов (ЯК, БК и ТБК). Чувствительность/специфичность для метода машинного обучения «случайный лес (random forest)» в классификаторах ЯК-БК, ЯК-ТБК и БК-ТБК составили 0,89/0,84, 0,83/0,82 и 0,72/0,77, соответственно, в то время как значения свёрточной нейронной сети БК-ТБК составили 0,90/0,77. Точность классификатора трех классов ЯК-БК-ТБК при использовании метода обучения «случайный лес (random forest)» составила 0,97, 0,65 и 0,68, соответственно, а при использовании свёрточной нейронной сети — 0,99, 0,87 и 0,52, соответственно. Таким образом, классификаторы, созданные с помощью метода машинного обучения «случайный лес (random forest)» и свёрточной нейронной сети, показали хорошую производительность при дифференциальной диагностике ЯК с БК и ЯК с ТБК. Для дифференциации БК и ТБК с помощью свёрточной нейросети была достигнута высокая чувствительность, но не специфичность. При этом авторы данного проекта обращают внимание на ряд ограничений в дизайне исследования: во-первых, выборка в данном исследовании не была сбалансированной по нозологиям (5128 пациентов с ЯК, 875 — БК и 396 — ТБК), во-вторых, в исследовании использованы описания эндоскопических исследований, а не изображения [27]. С целью повышения точности диагностики предпочтительно использовать для машинного обучения первичные данные, то есть, в случае эндоскопической диагностики — изображения, а не текстовое описание результатов эндоскопии.

Искусственный интеллект и патоморфологическая диагностика ВЗК

Ряд научных проектов связан с применением ИИ для патоморфологической верификации ВЗК. Так, японские ученые обучили нейронную сеть «Deep neural network for evaluation of UC (DNUC)», используя 40 758 изображений слизистой толстой кишки и 6885 результатов биопсии 2012 пациентов с ЯК, которые проходили колоноскопию в период с 01.2014 г. по 03.2018 г. в одном центре в Японии. В дальнейшем они подтвердили точность алгоритма DNUC в проспективном исследовании 875 пациентов с ЯК, которым была проведена колоноскопия в период с 04.2018 г. по 04.2019 г., с использованием 4187 эндоскопических изображений и 4104 образцов биопсии. Эндоскопическая ремиссия определялась как 0 баллов по эндоскопическому индексу тяжести ЯК; гистологическая ремиссия определялась как оценка Geboes, равная 3 баллам или менее. Согласно результатам исследования, ИИ-система DNUC идентифицировала пациентов с эндоскопической ремиссией с точностью 90,1% (95% ДИ: 89,2–90,9%). Коэффициент внутриклассовой корреляции между DNUC и эндоскопистами для оценки эндоскопического индекса тяжести ЯК составил 0,917 (95% ДИ: 0,911–0,921). DNUC идентифицировал пациентов в гистологической ремиссии с точностью 92,9% (95% ДИ: 92,1–93,7%); коэффициент каппа между DNUC и результатом биопсии составил 0,859 (95% ДИ: 0,841–0,875) [28]. В следующем проекте эта научная группа поставила цель адаптировать предыдущую систему на основе глубоких нейронных сетей (DNUC) к полноценной видеокколоноскопии и оценить ее валидность при выявлении гистологического воспаления слизистой оболочки в режиме реального времени. В период 04.2020–03.2021 гг. в исследование было включено 770 пациентов с длительным анамнезом ЯК (≥ 15 лет). Используя эндоскопию с конфокальной микроскопией, ИИ-модель смогла оценить наличие или отсутствие гистологического воспаления в 729 (81%) из 900 образцов биопсии. Для прогнозирования гистологической ремиссии DNUC обладал чувствительностью 97,9% (95% ДИ: 97,0–98,5%) и специфичностью 94,6% (95% ДИ: 91,1–96,9%). Более того, положительная прогностическая ценность составила 98,6% (95% ДИ: 97,7–99,2%), а отрицательная прогностическая ценность составила 92,1% (95% ДИ: 88,7–94,3%). Коэффициент внутриклассовой корреляции между ИИ-моделью и экспертами для оценки результатов эндоскопии составил 0,927 (95% ДИ: 0,915–0,938) [29].

В другом научном проекте международная группа ученых провела когортное исследование, в котором алгоритм глубокого обучения сначала был обучен

определять количество эозинофилов в биоптатах толстой кишки, затем результаты работы алгоритма сравнивали с результатами врачей-патоморфологов. ИИ-алгоритм был применен к биопсийному материалу сигмовидной кишки из когорты 88 пациентов с ЯК с гистологически активным заболеванием. По результатам исследования, алгоритм на основе многослойной свёрточной нейронной сети для подсчета количества эозинофилов продемонстрировал почти идеальное соответствие с результатами подсчета эозинофилов вручную, определенным группой из четырех врачей-патоморфологов (коэффициенты межклассовой корреляции 0,805–0,917) [30].

Искусственный интеллект и лучевая диагностика ВЗК

Результаты МР-энтерографии и КТ-энтерографии являются важным дополнением к эндоскопии для БК, степени осложнений и активности заболевания: утолщение стенки кишки, сужение просвета, расширение просвета кишки и контрастное усиление, а также качественные характеристики, включая наличие или отсутствие расслоения стенок, брыжеечного жирового наслоения, лимфаденопатии и гиперваскуляризации. И для этих методов также разрабатывают ИИ-помощников [31]. Так, научная группа из США провела ретроспективное исследование пациентов с БК тонкой кишки, проходивших КТ-энтерографию в период 2011–2017 гг. КТ-энтерографические исследования были проанализированы двумя опытными рентгенологами и отдельно подвергнуты автоматизированному компьютерному анализу изображений с использованием программы на основе ИИ. Измерения включали максимальную толщину стенки кишки (BWT-max), максимальное расширение кишки (DIL-max), минимальный диаметр просвета (LUM-min) и наличие стриктуры. По результатам исследования, в 138 исследованиях корреляция между рентгенологами и измерениями с применением ИИ была аналогичной для следующих показателей: максимальной толщины стенки кишки BWT-max ($r = 0,724, 0,702$), максимального расширения кишки DIL-max ($r = 0,812, 0,748$) и минимального диаметра просвета LUM-min ($r = 0,428, 0,381$), соответственно. Средняя абсолютная разница в измерениях между ИИ и рентгенологами не отличалась от средней разницы между двумя рентгенологами для максимальной толщины стенки кишки BWT-max (1,26 мм против 1,12 мм, $p = 0,857$), максимального расширения просвета кишки DIL-max (2,78 мм против 2,67 мм, $p = 0,557$) и минимального диаметра просвета LUM-min (0,54 мм против 0,41 мм, $p = 0,596$). Наконец, результаты анализа изображений на предмет выявления стриктур

врачами-рентгенологами с использованием предварительного анализа ИИ-сервисом имели точность 87,6% [32].

В другом проекте Li X. с соавт. (2021) обучили ИИ-модель выявлять признаки фиброза кишечной стенки на основе КТ-энтерографии: в обучающей группе в венозной фазе были извлечены 1454 рентгенологических признака, и на их основе был разработан автоматизированный диагностический алгоритм. Алгоритм был валидирован на независимом внешнем наборе данных, набранном из трех медицинских организаций. Диагностические показатели алгоритма на основе ИИ сравнивали с интерпретацией двух врачей-рентгенологов. На тестовом наборе данных алгоритм на основе ИИ продемонстрировал значимую эффективность во всех трех медицинских организациях с AUC 0,816 (95% ДИ: 0,706–0,926), 0,724 (95% ДИ: 0,526–0,923) и 0,750 (95% ДИ: 0,560–0,940). Более того, алгоритм на основе ИИ был более точным, чем интерпретация рентгенолога (рентгенолог 1 — AUC = 0,554; рентгенолог 2 — AUC = 0,598; оба $p < 0,001$) на тестовом наборе данных [33].

Искусственный интеллект при проведении эндоскопической диагностики в России

В России также ведутся разработки ИИ-помощников для эндоскопической диагностики. В Северо-Западном Государственном Медицинском Университете им И.И. Мечникова Минздрава России совместно с Санкт-Петербургским государственным электротехническим университетом «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) была создана модель машинного обучения, основанная на двух сверточных нейронных сетях для оценки морфологической картины слизистой оболочки толстой кишки. Для исследования были отобраны 170 пациентов с ВЗК, от которых было получено 1133 оцифрованных изображения биопсии слизистой оболочки из различных отделов толстой кишки: из них 288 — при БК, 512 — при ЯК, в 333 случаях — неизменная слизистая оболочка. После предобработки суммарный массив изображений представлял собой 22 760 изображений: из них 6067 — морфологически неизменная слизистая оболочка, 5851 — БК, 10842 — ЯК. Массив изображений был разделен на обучающую, тестовую и валидационную выборку в пропорции 80%:10%:10%. По результатам научного проекта полученная модель машинного обучения была способна различать норму и патологию на изображениях биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, а также распознавать ЯК с чувствительностью 89% и специфичностью 95%, и БК — 92% и 84%, соответственно [34,35].

Группа ученых из ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России опубликовала

результаты проекта по применению методов машинного обучения в дифференциальной диагностике новообразований слизистой толстой кишки: было отобрано 1070 видеозаписей исследований с новообразованиями 5 типов — гиперпластический полип, зубчатое образование, аденома с низкой степенью дисплазии, аденома с высокой степенью дисплазии, инвазивный рак. Затем врачами было размечено 9838 информативных кадров, включая 6543 с новообразованиями, полученный датасет использован для обучения нейросетевого алгоритма YOLOv5. По результатам проекта обученный алгоритм позволил определять новообразования с точностью 83,2% и чувствительностью 77,2% на тестовой выборке собранного датасета [36].

Искусственный интеллект в диагностике колоректального рака

Известно, что эффективный скрининг колоректального рака (КРР) является приоритетной задачей системы здравоохранения любого региона мира в связи с повсеместно стабильными высокими показателями распространенности, заболеваемости и смертности [37]. В настоящее время имеется достаточно данных, указывающих на то, что ВЗК повышают риск КРР, что указывает на необходимость и возможность применения ИИ для пациентов данной категории не только в распознавании дефектов слизистой оболочки, но и в ранней диагностике КРР. Так, японская компания Olympus разработала систему на основе ИИ под названием EndoBRAIN-EYE для раннего выявления колоректальных новообразований, а также инструмент автоматизированного типирования новообразований под названием EndoBRAIN, который обеспечивает более точную оценку типа новообразования. Алгоритм глубокого обучения был обучен на 3,95 млн. изображений, полученных из эндоскопических видеозаписей. В результате клинических испытаний он смог точно обнаруживать новообразования и очаги дисплазии слизистой оболочки с чувствительностью 95% и специфичностью 89% [38,39]. Однако необходимо учесть, что модели на основе ИИ, обученные распознавать полипы и ранние формы рака кишки на изображениях полипов на неизменной слизистой, не будут также точно выявлять полипы на воспаленной слизистой оболочке, и, соответственно, могут применяться только для пациентов с ВЗК в состоянии эндоскопической ремиссии.

Применение искусственного интеллекта для анализа электронных медицинских карт

Применение ИИ для анализа электронных медицинских карт позволяет сократить время врача, затрачиваемое на анализ истории болезни, помогает врачу выявить главное из нее, а также ИИ способен

на основе больших массивов данных прогнозировать течение заболевания, риски осложнений и эффект от лечения. Так, в одном проекте группа ученых разработала алгоритм на основе машинного обучения для прогнозирования стойкой ремиссии ВЗК у пациента на базисной терапии тиопуринами. В дальнейшем в течение одного года у пациентов оценивали частоту клинических событий: назначения глюкокортикостероидов (ГКС), факт госпитализаций и хирургического лечения. По результатам исследования, среднее количество клинических событий в год у пациентов с устойчивой ремиссией, предсказанной ИИ-алгоритмом, составило 1,08 против 3,95 у тех, у кого не было устойчивой ремиссии [$p < 1 \times 10^{-5}$]; при прогнозируемой алгоритмом ремиссии наблюдалось снижение индивидуальных конечных точек назначений ГКС в год [$-1,63, p < 1 \times 10^{-5}$], госпитализаций в год [$-1,05, p < 1 \times 10^{-5}$] и операций в год [$-0,19, p = 0,065$] [40]. Интересными являются опубликованные результаты научного проекта, цель которого была создать модель на основе «случайного леса (random forest)» для прогнозирования ответа на терапию ведолизумабом с использованием исходных данных о пациенте и клиничко-лабораторных данных через 6 недель терапии. По результатам исследования, пациенты, которым ИИ-модель прогнозировала отсутствие клиничко-эндоскопической ремиссии без применения ГКС на 52 неделе, достигали этой конечной точки в 35,8% случаев, тогда как пациентам, которым модель прогнозировала неудачу, удавалось добиться успеха только в 6,7% случаев. При этом более значимыми для предсказания оказались клиничко-лабораторные данные на 6 неделе лечения, чем исходные данные: площадь под кривой AUROC по исходным данным составила всего 0,65 (95% ДИ: 0,53–0,77), а по данным на шестой неделе терапии — 0,75 (95% ДИ: 0,64–0,86) [41,56].

В другом проекте группа китайских ученых создала прогностическую модель на основе машинного обучения для предсказания эффективности терапии инфликсимабом: в обсервационное исследование ретроспективно были включены пациенты с диагнозом БК, получавшие лечение инфликсимабом. По результатам исследования, было выявлено в общей сложности 174 пациента с частотой ответа 29,3%; AUROC для модели, основанной на методе «случайный лес (random forest)», составила 0,90 (95% ДИ: 0,82–0,98) по сравнению с моделью логистической регрессии с AUC 0,68 (95% ДИ: 0,52–0,85). Результаты проекта продемонстрировали сильную корреляцию между ответом на инфликсимаб с уровнями комплемента С3, липопротеинов высокой плотности, сывороточного альбумина, показателями контроля нутритивного статуса (CONUT) и соотношением площади

висцерального жира к площади подкожного жира [42].

Представлены результаты проекта группы ученых из США, в котором была создана модель машинного обучения, которая достаточно точно прогнозировала обострение ВЗК. В качестве суррогата обострения ВЗК было использовано достижение одной из клинических точек: применения ГКС и госпитализация. Оцениваемые предикторы включали возраст, пол, расу, использование иммунодепрессантов (и/или анти-ФНО препаратов), лабораторные данные и количество предыдущих госпитализаций, связанных с ВЗК, и курсов ГКС. Датасет состоял из 20 368 пациентов с ВЗК и 351 112 посещений: большинство пациентов имели ЯК (52,8%) и были мужчинами (93,3%) и европеоидами (70,9%), медиана времени наблюдения составила 67,48 месяца (IQR, 40,15–89,15 месяцев). Было разработано три модели для прогнозирования госпитализации и применения стероидов: (1) модель логистической регрессии (LR) с использованием исходных данных, (2) модель на основе «случайного леса (RF)» с использованием сводных переменных (среднее и максимальное значение лабораторных показателей, и другие) и (3) модель на основе «случайного леса (RF)» с использованием переменных на основе динамики лабораторных показателей, включая количество предыдущих госпитализаций и назначений кортикостероидов. Лонгитюдные модели на основе «случайного леса» предсказали первичный исход с чувствительностью 74–80% и специфичностью 80–82%, в то время как базовая модель логистической регрессии имела чувствительность и специфичность только 64%. Значение AUC для первичной RF-лонгитюдной модели составило 0,85 (95% ДИ: 0,84–0,85), а значение AUC для RF-лонгитюдной модели с использованием предыдущей госпитализации или применения стероидов в качестве предикторов составило 0,87 (95% ДИ: 0,87–0,88). Для базовой регрессионной модели AUC составил 0,68 (95% ДИ: 0,67–0,68) [43]. Метрики качества в этом проекте требуют дальнейшей работы над математической моделью. Также ограничениями данного проекта являются неравномерное распределение набора данных по полу, расе, что, в свою очередь, ухудшит точность модели при тестировании на независимом наборе данных.

Stidham R. с соавт. (2020) создали ИИ-модель для выявления внекишечных проявлений ВЗК в электронных медицинских картах, где был использован набор данных более чем из 1800 клинических записей. ИИ-сервис на основе технологии обработки естественного языка (natural language processing — NLP) смог не только обнаружить упоминание распространенных внекишечных проявлений в электронных медицинских картах, но также смог определить степень их

активности с общей чувствительностью и специфичностью 92,9% и 81,8%, соответственно [44].

Reddy В.К. с соавт. (2018) опубликовали результаты небольшого пилотного исследования (82 пациента) по построению математической модели для прогнозирования течения БК по электронной медицинской карте пациента: было построено три модели машинного обучения: традиционная логистическая регрессия, регрессия с регуляризацией и модель на основе градиентного бустинга. Наилучшие результаты в предсказании тяжести течения заболевания показала модель на основе градиентного бустинга (средняя по проведенным десяти кросс-валидациям $AUC = 0,928$) [45].

В более крупном научном проекте Zand A. с соавт. (2022) исследовали данные реальной клинической практики для прогнозирования течения ВЗК. Были выбраны четыре клинические точки: госпитализация пациента с ВЗК, оперативное вмешательство по поводу ВЗК, потребность в назначении системных ГКС, начало генно-инженерной биологической терапии. Обучающая выборка составила 72 178 и валидирующая выборка — 69 165 пациентов. В общей сложности 4,1% пациентов из группы проверки были госпитализированы, 2,9% потребовались операции, связанные с ВЗК, 17% принимали ГКС длительного действия и у 13% пациентов была инициирована биологическая терапия. Авторы обучили пять моделей (две на основе регрессии, машины опорных векторов, метод «случайного леса» и нейронную сеть) на обучающей выборке пациентов и протестировали их на валидационной выборке. Для прогнозирования госпитализаций модель на основе «случайного леса (random forest)» оказалась наиболее оптимальной с $AUC = 0,73$ (66% — чувствительность, 67% — специфичность). Для прогнозирования начала применения биологических препаратов регрессия LASSO показала наилучшие результаты с $AUC = 0,94$ (чувствительность — 83%, специфичность — 96%), близко к ней модель на основе «случайного леса (random forest)» с $AUC = 0,92$ (чувствительность — 82%, специфичность — 92%). Аналогичным образом, модель на основе «случайного леса» показала наилучшие результаты для прогнозирования длительного применения стероидов с $AUC = 0,81$ (чувствительность — 48%, специфичность — 86%). Для прогнозирования оперативных вмешательств, связанных с ВЗК, регрессия LASSO и модель на основе «случайного леса (random forest)» имели самые высокие значения $AUC = 0,71$ [46].

Проблемы и трудности при применении искусственного интеллекта у пациентов с ВЗК

На основе приведенного обзора научных проектов можно сделать вывод о высоком уровне научного

интереса к применению ИИ в анализе медицинских изображений и медицинских карт пациентов с ВЗК. Однако разработка и валидация сервисов на основе ИИ в медицине сопряжены с потребностью в большом объеме качественных цифровых медицинских данных для обучения математических моделей. На этом этапе разработчики сталкиваются с наибольшими сложностями. В идеале для обучения ИИ необходимо использовать данные реальной клинической практики, так как эти данные наиболее близки к тем условиям, в которых в дальнейшем будет работать модель ИИ. Согласно ГОСТ Р 59921.3-2021 «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине, ч. 3», данные реальной клинической практики (real-world data, RWD) представляют собой информацию о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученной из различных источников вне рамок предрегистрационных клинических исследований. В настоящее время данные реальной клинической практики представляются более ценными, чем данные рандомизированных клинических исследований, за счет отсутствия критериев включения и исключения [47]. Данные реальной клинической практики хранятся в виде структурированных и неструктурированных медицинских документов в ЭМК, в виде результатов лабораторной службы, в виде DICOM файлов, полученных при лучевой и эндоскопической диагностике. Таким образом, качество данных реальной клинической практики является основополагающим фактором в развитии качественных систем на основе ИИ. Для достижения высокого качества обучающих данных должны применяться единые стандарты для сбора и хранения медицинских данных.

С целью стандартизации медицинских данных по ВЗК Европейская организация по болезни Крона и язвенному колиту (ЕССО) разработала базовый набор медицинских данных, которые могут применяться для реальных исследований у взрослых пациентов с ВЗК. Международная группа экспертов, включающая гастроэнтерологов, радиологов, хирургов, диетологов, эпидемиологов, медсестер, патоморфологов и пациентов (в общей сложности 26 участников дискуссии из 13 стран) участвовала в модифицированном консенсусном процессе, в результате которого было проведено консенсусное совещание для утверждения окончательного базового набора результатов. Всего в опрос первого раунда был включен 271 пункт (130 результатов, 141 показатель результативности) в 9 областях исследования. Участники дискуссии согласились, что в реальных исследованиях активности заболевания следует сообщать о клинических, эндоскопических исследованиях и активности биомаркеров заболевания, следует применять не глобальную оценку врача, а клинический индекс для конкретного

заболевания (индекс Харви-Брэдшоу, шкала Мейо, индекс активности ЯК). При ЯК применим либо эндоскопический индекс тяжести ЯК, либо эндоскопическую часть шкалы Мейо, но единого мнения по эндоскопическому индексу для БК не было, как не было единого мнения и по использованию критерия «наличие язв». Был достигнут консенсус в отношении использования фекального кальпротектина и С-реактивного белка. Не было достигнуто консенсуса в выборе оптимального индекса гистологической активности в реальных исследованиях [48].

Кроме того, медицинские данные для обучения моделей ИИ должны быть разнообразными, в идеале многоцентровыми, так как в машинном обучении существуют проблемы предвзятости ИИ и чрезмерной адаптации ИИ к наборам данных, когда алгоритм находит закономерности, которые не имеют отношения к целям исследования [49,50]. В вопросе получения многоцентровых данных для обучения ИИ важно помнить о крайне высоких требованиях к защите медицинских данных: медицинские данные для обучения ИИ должны быть обезличены в цифровом контуре той медицинской организации, которая собрала эти данные, при этом всегда существует риск повторной идентификации ранее анонимизированных пациентов.

С целью сохранения конфиденциальности и защиты медицинских данных в настоящее время всё большую распространённость получают методы федеративного обучения: эти методы позволяют проводить обучение моделей на основе данных разных медицинских организаций, при этом каждая медицинская организация сама хранит и защищает свои медицинские данные. Другим вариантом хранения данных для обучения ИИ являются национальные биобанки и регистры, в которых большие массивы данных хранятся на единой платформе в обезличенном виде и используются разработчиками, допущенными к данным в установленном порядке. Один из примеров Британский Биобанк. Это крупное проспективное исследование с участием более 500 000 участников в возрасте 40–69 лет, проводимое в период 2006–2010 гг., целью которого было объединить обширные и точные данные о здоровье населения с последующим комплексным наблюдением и характеристикой множества различных факторов, а также способствовать развитию инновационной науки путем максимального расширения доступа к данным о здоровье населения [51].

В России также ведется работа по созданию открытых массивов качественных обезличенных медицинских данных, доступных исследователям и разработчикам систем ИИ. В соответствии со Стратегией развития ИИ в Российской Федерации, к 2024 году российскими организациями должны быть доступны наборы данных,

которые соответствуют методологиям их сбора и разметки и хранятся на общедоступных платформах, а к 2030 году объем опубликованных на общедоступных платформах наборов данных должен быть достаточным для решения всех актуальных задач в области ИИ, в том числе за счет публикации медицинских и промышленных данных. Согласно Постановлению Правительства РФ № 140 от 09.02.2022 г., формирование баз обезличенной информации по отдельным нозологиям и профилям оказания медицинской помощи, а также хранение наборов обезличенных медицинских данных для их использования в целях создания алгоритмов и методов машинного обучения для формирования систем поддержки принятия врачебных решений, создания и применения технологических решений на основе ИИ обеспечивается, в том числе, федеральной интегрированной электронной медицинской картой, являющейся подсистемой Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) [52]. Кроме того, в 2023 г. Минздравом России была запущена платформа «Искусственный интеллект в здравоохранении» (Платформа ИИ Минздрав). Это проект, объединяющий медицинское сообщество и разработчиков решений в области искусственного интеллекта для создания востребованных продуктов на основе машинного обучения для врачей и пациентов [53]. Колоссальные усилия Минздрава России в области медицинского ИИ в настоящее время сосредоточены на применении ИИ для достижения целей национального проекта «Здравоохранение» (снижения смертности от онкологических заболеваний и болезней системы кровообращения), при этом одна из задач на платформе ИИ Минздрава России — создание датасета для разработки ИИ-решений, определяющих по результатам колоноскопии вероятность присутствия новообразования, а также его характеристику.

Перспективы применения искусственного интеллекта у пациентов с ВЗК

Технологии ИИ особенно хорошо подходят для помощи врачам в диагностике и лечении ВЗК, поскольку эти заболевания требуют синтеза больших разнородных данных, таких как результаты клинического, эндоскопического, рентгенологического и патоморфологического обследования. Данные разных методов диагностики могут быть использованы для создания в будущем математических моделей, которые будут связывать различные типы данных, позволяя интегрировать несколько диагностических методов в единую модель для оценки заболевания и прогноза [54]. Кроме того, использование ИИ может значительно облегчить рабочий процесс в клинике за счет сокращения времени, затрачиваемого на интерпретацию

разнородных данных, позволяя врачам тратить больше времени на личное взаимодействие с пациентами. По мере накопления структурированных медицинских данных будут сформированы цифровые профили пациентов, которые позволят ученым разрабатывать персоналицированные клинические подходы на основе концепции цифровых двойников пациентов. Будущее лечения ВЗК — за точной медициной с акцентом на интерпретацию разнообразных «омиксных» данных с помощью ИИ для прогнозирования заболеваемости и изменения течения заболевания [55]. Следует упомянуть, что программные продукты с ИИ, которые разработаны для оказания медицинской помощи и обрабатывают медицинские данные таким образом, что результат их работы может повлиять на принятие врачом клинического решения, подлежат обязательной регистрации в качестве медицинского изделия в Росздравнадзоре. До регистрации в Росздравнадзоре программные продукты с ИИ могут применяться только в исследовательских целях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение методов машинного обучения для обработки больших объемов медицинских данных различных форматов — изображений, текстов, электронных медицинских карт — является перспективным и вызывает большой научный интерес клиницистов и ученых всего мира. С цифровой трансформацией здравоохранения связывают значительную экономию расходов на здравоохранение в условиях прогрессирующего старения населения и внедрения в практическое здравоохранение дорогостоящих методов диагностики и лечения. Кроме того, внедрение методов ИИ в диагностические и прогностические алгоритмы может способствовать повышению качества

оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК, раннему выявлению, профилактике осложнений и инвалидизации населения, которое в большинстве случаев ВЗК представлено группой трудоспособного возраста.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Бакулин И.Г., Филь Т.С.

Сбор и обработка материалов: Филь Т.С.

Написание текста: Филь Т.С.

Редактирование: Бакулин И.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Igor G. Bakulin, Tatiana S. Fil'

Collection and processing of the material: Tatiana S. Fil'

Writing of the text: Tatiana S. Fil'

Editing: Igor G. Bakulin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им С.М. Рысса, eLibrary SPIN: 5283-2032; ORCID 0000-0002-6151-2021

Филь Татьяна Сергеевна — к.м.н., ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России, заведующий отделением гастроэнтерологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им С.М. Рысса, eLibrary SPIN: 8040-8116; ORCID 0000-0002-2859-4942

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Igor G. Bakulin — 0000-0002-6151-2021

Tatiana S. Fil' — 0000-0002-2859-4942

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44) / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44)
2. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49) / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49)
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–2778. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56. PMID: 29050646.

4. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и соавт. Опыт внедрения Федерального Регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017; S5: 56–59. / Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Lataria E.L., et al. Experience in implementing the Federal Register of Patients with Inflammatory Bowel Diseases in St. Petersburg. *Pharmateka*. 2017; S5: 56–59. (in Russ.).
5. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., и соавт. Северо-Западный Регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колопроктология*. 2022;21(1):37–49. doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49) / Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. North-Western Register of patients with inflammatory bowel diseases: achievements and lessons learned. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37–49. (in Russ.).

doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49)

6. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144–164. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy113](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113) PMID: 30137275
7. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Скалинская М.И. Дифференциальная диагностика и прогнозирование течения воспалительных заболеваний кишечника: современные подходы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(3):19–30. doi: [10.17816/mechnikov77646](https://doi.org/10.17816/mechnikov77646) / Bakulin I.G., Rasmagina I.A., Skalinskaya M.I. Diagnosis and prognosis of inflammatory bowel diseases: modern view. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):19–30. (in Russ.). doi: [10.17816/mechnikov77646](https://doi.org/10.17816/mechnikov77646)
8. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В., и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Москва — Санкт-Петербург: Группа Ремедиум. 2018; 80 с. ISBN 978-5-906499-38-7 / Bakulin I.G., Avalueva E.B., Skazyvaeva E.V., et al. Inflammatory bowel diseases: Pocket recommendations for doctors on the management of patients with inflammatory bowel diseases. Moscow — St. Petersburg: Remedium Group. 2018; 80 p. ISBN 978-5-906499-38-7 (in Russ.).
9. Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1064–1074. doi: [10.26442/00403660.2023.12.202507](https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507) / Maev I.V., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., et al. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(12):1064–1074. (in Russ.). doi: [10.26442/00403660.2023.12.202507](https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507)
10. Da Rio L, Spadaccini M, Parigi TL, et al. Artificial intelligence and inflammatory bowel disease: Where are we going? *World J Gastroenterol*. 2023 Jan 21;29(3):508–520. doi: [10.3748/wjg.v29.i3.508](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i3.508) PMID: 36688019; PMCID: PMC9850939.
11. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, et al. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):76–94.e2. doi: [10.1053/j.gastro.2019.08.058](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.058) Epub 2019 Oct 5. PMID: 31593701.
12. Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, et al. Novel computer-assisted diagnosis system for endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb;89(2):416–421.e1. doi: [10.1016/j.gie.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.020) Epub 2018 Oct 24. PMID: 30367878.
13. Stidham RW, Liu W, Bishu S, et al. Performance of a Deep Learning Model vs Human Reviewers in Grading Endoscopic Disease Severity of Patients With Ulcerative Colitis. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193963. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2019.3963](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3963) Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1920585. PMID: 31099869; PMCID: PMC6537821
14. Lo B, Liu Z, Bendtsen F, et al. High Accuracy in Classifying Endoscopic Severity in Ulcerative Colitis Using Convolutional Neural Network. *Am J Gastroenterol*. 2022 Oct 1;117(10):1648–1654. doi: [10.14309/ajg.0000000000001904](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001904) Epub 2022 Jul 15. PMID: 35849628.
15. Byrne M, East J, Iacucci M, et al. DOP13 Artificial Intelligence (AI) in endoscopy-Deep learning for detection and scoring of Ulcerative Colitis (UC) disease activity under multiple scoring systems. *J Crohns Colitis*. 2021;15:S051–2. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab073.052](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab073.052)
16. Yao H, Najarian K, Gryak J, et al. Fully automated endoscopic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2021 Mar;93(3):728–736.e1. doi: [10.1016/j.gie.2020.08.011](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.08.011) Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810479
17. Gottlieb K, Requa J, Karnes W, et al. Central Reading of Ulcerative Colitis Clinical Trial Videos Using Neural Networks. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):710–719.e2. doi: [10.1053/j.gastro.2020.10.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.024) Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098883.
18. Bossuyt P, Nakase H, Vermeire S, et al. Automatic, computer-aided determination of endoscopic and histological inflammation in patients with mild to moderate ulcerative colitis based on red density. *Gut*. 2020 Oct;69(10):1778–1786. doi: [10.1136/gutjnl-2019-320056](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320056) Epub 2020 Jan 8. PMID: 31915237.
19. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, et al. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb;89(2):357–363.e2. doi: [10.1016/j.gie.2018.10.027](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.027) Epub 2018 Oct 25. PMID: 30670179
20. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, et al. Clinical usefulness of a deep learning-based system as the first screening on small-bowel capsule endoscopy reading. *Dig Endosc*. 2020 May;32(4):585–591. doi: [10.1111/den.13517](https://doi.org/10.1111/den.13517) Epub 2019 Oct 2. PMID: 31441972.
21. Ferreira JPS, de Mascarenhas Saraiva MJDQEC, Afonso JPL, et al. Identification of Ulcers and Erosions by the Novel Pillcam™ Crohn's Capsule Using a Convolutional Neural Network: A Multicentre Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):169–172. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab117](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab117) PMID: 34228113.
22. Klang E, Grinman A, Soffer S, et al. Automated Detection of Crohn's Disease Intestinal Strictures on Capsule Endoscopy Images Using Deep Neural Networks. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4;15(5):749–756. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa234](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa234) PMID: 33216853
23. Barash Y, Azaria L, Soffer S, et al. Ulcer severity grading in video capsule images of patients with Crohn's disease: an ordinal neural network solution. *Gastrointest Endosc*. 2021 Jan;93(1):187–192. doi: [10.1016/j.gie.2020.05.066](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.05.066) Epub 2020 Jun 12. PMID: 32535191.
24. Ding Z, Shi H, Zhang H, et al. Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1044–1054.e5. doi: [10.1053/j.gastro.2019.06.025](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.025) Epub 2019 Jun 25. PMID: 31251929
25. Klang E, Barash Y, Margalit RY, et al. Deep learning algorithms for automated detection of Crohn's disease ulcers by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2020 Mar;91(3):606–613.e2. doi: [10.1016/j.gie.2019.11.012](https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.11.012) Epub 2019 Nov 16. PMID: 31743689
26. Guimarães P, Finkler H, Reichert MC, et al. Artificial-intelligence-based decision support tools for the differential diagnosis of colitis. *Eur J Clin Invest*. 2023 Jun;53(6):e13960. doi: [10.1111/eci.13960](https://doi.org/10.1111/eci.13960) Epub 2023 Feb 12. PMID: 36721878
27. Tong Y, Lu K, Yang Y, et al. Can natural language processing help differentiate inflammatory intestinal diseases in China? Models applying random forest and convolutional neural network approaches. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Sep 29;20(1):248. doi: [10.1186/s12911-020-01277-w](https://doi.org/10.1186/s12911-020-01277-w) PMID: 32993636; PMCID: PMC7526202
28. Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, et al. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2150–2157. doi: [10.1053/j.gastro.2020.02.012](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.012) Epub 2020 Feb 12. PMID: 32060000.
29. Takenaka K, Fujii T, Kawamoto A, et al. Deep neural network for video colonoscopy of ulcerative colitis: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;7(3):230–237. doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00372-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00372-1) Epub 2021 Nov 29. PMID: 34856196.
30. Vande Castele N, Leighton JA, Pasha SF, et al. Utilizing Deep Learning to Analyze Whole Slide Images of Colonic Biopsies for Associations Between Eosinophil Density and Clinicopathologic Features in Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Mar 30;28(4):539–546. doi: [10.1093/ibd/izab122](https://doi.org/10.1093/ibd/izab122) PMID: 34106256.
31. Stidham RW, Takenaka K. Artificial Intelligence for Disease Assessment in Inflammatory Bowel Disease: How Will it Change Our Practice? *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(5):1493–1506. doi: [10.1053/j.gastro.2021.12.238](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.238) Epub 2022 Jan 4. PMID:

34995537; PMID: PMC8997186.

32. Stidham RW, Enchakalody B, Waljee AK, et al. Assessing Small Bowel Stricture and Morphology in Crohn's Disease Using Semi-automated Image Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Apr 11;26(5):734–742. doi: [10.1093/ibd/izz196](https://doi.org/10.1093/ibd/izz196) PMID: 31504540; PMID: PMC7150581
33. Li X, Liang D, Meng J, et al. Development and Validation of a Novel Computed-Tomography Enterography Radiomic Approach for Characterization of Intestinal Fibrosis in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021 Jun;160(7):2303–2316.e11. doi: [10.1053/j.gastro.2021.02.027](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.027) Epub 2021 Feb 17. PMID: 33609503; PMID: PMC8903088.
34. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Скалинская М.И., и соавт. Применение искусственного интеллекта для анализа эндоскопических изображений при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапия.* 2022;8(7):7–14. doi: [10.18565/therapy.2022.7.7-14](https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.7-14) / Bakulin I.G., Rasmagina I.A., Skalinskaya M.I., et al. Application of artificial intelligence for endoscopic image analysis in inflammatory bowel diseases. *Therapy.* 2022;8(7):7–14. (in Russ.). doi: [10.18565/therapy.2022.7.7-14](https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.7-14)
35. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Деев Р.В., и соавт. Анализ гистологических изображений биоптатов слизистой толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника при помощи искусственной нейронной сети. *Медицинский вестник МВД.* 2023;124(3):21–24. doi: [10.52341/20738080_2023_124_3_21](https://doi.org/10.52341/20738080_2023_124_3_21) / Bakulin I.G., Rasmagina I.A., Deev R.V., et al. Analysis of histological images of biopsy samples of the colon mucosa in patients with inflammatory bowel diseases using an artificial neural network. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs.* 2023;124(3):21–24. (in Russ.). doi: [10.52341/20738080_2023_124_3_21](https://doi.org/10.52341/20738080_2023_124_3_21)
36. Мтвралашвили Д.А., Шахматов Д.Г., Ликутюв А.А., и соавт. Алгоритм на основе искусственного интеллекта для системы поддержки принятия врачебного решения при колоноскопии. *Колопроктология.* 2023;22(2):92–102. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102) / Mtvralashvili D.A., Shakhmatov D.G., Likutov A.A., et al. AI-based algorithm for clinical decision support system in colonoscopy. *Koloproktologia.* 2023;22(2):92–102. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-92-102)
37. Бакулин И.Г., Жарков А.В., Журавлева М.С., и соавт. Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. *Профилактическая медицина.* 2023;26(12):12–18. doi: [10.17116/profmed20232612112](https://doi.org/10.17116/profmed20232612112) / Bakulin I.G., Zharkov A.V., Zhuravleva M.S., et al. Colorectal cancer screening: current status and future prospects. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2023;26(12):12–18. (in Russ.). doi: [10.17116/profmed20232612112](https://doi.org/10.17116/profmed20232612112)
38. Fukunaga S, Kusaba Y, Ohuchi A, et al. Is artificial intelligence a superior diagnostician in ulcerative colitis? *Endoscopy.* 2021 Feb;53(2):E75–E76. doi: [10.1055/a-1195-1986](https://doi.org/10.1055/a-1195-1986) Epub 2020 Jun 26. PMID: 32590852.
39. Maeda Y, Kudo SE, Ogata N, et al. Can artificial intelligence help to detect dysplasia in patients with ulcerative colitis? *Endoscopy.* 2021 Jul;53(7):E273–E274. doi: [10.1055/a-1261-2944](https://doi.org/10.1055/a-1261-2944) Epub 2020 Oct 1. PMID: 33003217.
40. Waljee AK, Sauder K, Patel A, et al. Machine Learning Algorithms for Objective Remission and Clinical Outcomes with Thiopurines. *J Crohns Colitis.* 2017 Jul 1;11(7):801–810. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx014](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx014) PMID: 28333183; PMID: PMC5881698
41. Waljee AK, Liu B, Sauder K, et al. Predicting Corticosteroid-Free Biologic Remission with Vedolizumab in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 May 18;24(6):1185–1192. doi: [10.1093/ibd/izy031](https://doi.org/10.1093/ibd/izy031) PMID: 29668915; PMID: PMC6231370.
42. Li Y, Pan J, Zhou N, et al. A random forest model predicts responses to infliximab in Crohn's disease based on clinical and serological parameters. *Scand J Gastroenterol.* 2021 Sep;56(9):1030–1039. doi: [10.1080/00365521.2021.1939411](https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1939411) Epub 2021 Jul 24. PMID: 34304688.
43. Waljee AK, Lipson R, Wiitala WL, et al. Predicting Hospitalization and Outpatient Corticosteroid Use in Inflammatory Bowel Disease Patients Using Machine Learning. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Dec 19;24(1):45–53. doi: [10.1093/ibd/izx007](https://doi.org/10.1093/ibd/izx007) PMID: 29272474; PMID: PMC5931801.
44. Stidham R, et al. Su1920 detection and characterization of extra-intestinal manifestations of ibd in clinical office notes using natural language processing. *Gastroenterology.* 2020;158(6):S–702.
45. Reddy BK, Delen D, Agrawal RK. Predicting and explaining inflammation in Crohn's disease patients using predictive analytics methods and electronic medical record data. *Health Informatics J.* 2019 Dec;25(4):1201–1218. doi: [10.1177/1460458217751015](https://doi.org/10.1177/1460458217751015) Epub 2018 Jan 10. PMID: 29320910.
46. Zand A, Stokes Z, Sharma A, et al. Artificial Intelligence for Inflammatory Bowel Diseases (IBD); Accurately Predicting Adverse Outcomes Using Machine Learning. *Dig Dis Sci.* 2022 Oct;67(10):4874–4885. doi: [10.1007/s10620-022-07506-8](https://doi.org/10.1007/s10620-022-07506-8) Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476181; PMID: PMC9515047.
47. Филь Т.С., Бакулин И.Г. Цифровое здравоохранение Российской Федерации: основные понятия для практикующих врачей. *Профилактическая медицина.* 2024;27(1):97–105. doi: [10.17116/profmed20242701197](https://doi.org/10.17116/profmed20242701197) EDN QQLIFM. / Fil' T.S., Bakulin I.G. Digital healthcare of the Russian Federation: basic concepts for practitioners. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2024;27(1):97–105. (in Russ.). doi: [10.17116/profmed20242701197](https://doi.org/10.17116/profmed20242701197) EDN QQLIFM.
48. Hanzel J, Bossuyt P, Pittet V, et al. Development of a Core Outcome Set for Real-world Data in Inflammatory Bowel Disease: A European Crohn's and Colitis Organization [ECCO] Position Paper. *J Crohns Colitis.* 2023 Apr 3;17(3):311–317. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac136](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac136) PMID: 36190188.
49. Zammarchi I, Santacrose G, Iacucci M. Next-Generation Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jul 31;13(15):2547. doi: [10.3390/diagnostics13152547](https://doi.org/10.3390/diagnostics13152547) PMID: 37568910; PMID: PMC10417286.
50. Ashton JJ, Brooks-Warburton J, Allen PB, et al. The importance of high-quality 'big data' in the application of artificial intelligence in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2022 Nov 17;14(3):258–262. doi: [10.1136/flgastro-2022-102342](https://doi.org/10.1136/flgastro-2022-102342) PMID: 37056322; PMID: PMC10086732.
51. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med.* 2015 Mar 31;12(3):e1001779. doi: [10.1371/journal.pmed.1001779](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001779) PMID: 25826379; PMID: PMC4380465.
52. Филь Т.С. Искусственный интеллект в медицинской практике. *Российский семейный врач.* 2023;27(4):13–20. doi: [10.17816/RFD601816](https://doi.org/10.17816/RFD601816) EDNQPFJYO. / Fil' T.S. Artificial intelligence in medical practice. *Russian Family Doctor.* 2023;27(4):13–20. (in Russ.). doi: [10.17816/RFD601816](https://doi.org/10.17816/RFD601816) EDNQPFJYO.
53. Искусственный интеллект в здравоохранении. Платформа Минздрава России (режим доступа <https://ai.minzdrav.gov.ru/>). / Artificial intelligence in healthcare. Platform of the Russian Ministry of Health (access mode <https://ai.minzdrav.gov.ru/>, date of visit 05.03.2024). (in Russ.).
54. Zulqarnain F, Rhoads SF, Syed S. Machine and deep learning in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023 Jul 1;39(4):294–300. doi: [10.1097/MOG.0000000000000945](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000945) Epub 2023 May 8. PMID: 37144491; PMID: PMC10256313.
55. Kohli A, Moss AC. Personalizing therapy selection in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Apr;19(4):431–438. doi: [10.1080/1744666X.2023.2185605](https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2185605) Epub 2023 Apr 12. PMID: 37051666.
56. Waljee AK, Liu B, Sauder K, et al. Predicting corticosteroid-free endoscopic remission with vedolizumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(6):763–772. doi: [10.1111/apt.14510](https://doi.org/10.1111/apt.14510) Epub 2018 Jan 22. PMID: 29359519; PMID: PMC5814341

Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002–2024 гг.
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах:

- ◇ www.ruproctology.com
- ◇ Общероссийской общественной организации
«Ассоциация колопроктологов России» — <https://akr-online.ru/>
- ◇ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России —
<https://www.gnck.ru/>
- ◇ Научной электронной библиотеки — <https://www.elibrary.ru/>

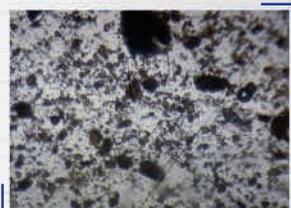
ДЕТРАЛЕКС®

— удобная форма лечения геморроя

ДЕТРАЛЕКС® — микронизированная очищенная флавоноидная фракция¹



Детралекс®³



Диосмин 600³



Дженерик МОФФ³



ДЕТРАЛЕКС® — рекомендован в схемах комплексной терапии

на всех стадиях геморроя⁴



Диета и изменение образа жизни

ДЕТРАЛЕКС®

Нехирургические амбулаторные процедуры

Оперативное лечение



7 ДНЕЙ
купирование
острого приступа¹

3 таблетки 4 дня 2 таблетки 3 дня



2 МЕСЯЦА
предотвращение
рецидивов²

1 таблетка/саше 1 раз/день



¹ Общая характеристика лекарственного препарата Детралекс. РУ ЛП-№(000886)-(PF-RU), ЛП-№(00102)-(PF-RU).

² Cosette M., Cosette V. Treatment of haemorrhoids with Daflon 500 mg. *Phlebology*, 1992;7:53–56. 31:10–15.

³ Степанова Э.Ф. и соавт. Флеборотекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности, Фармация и фармакология, 2020;8(4):233–241.

⁴ Godeberge P., Sheikh P., Lohsiriwat V., Jalife A., Shelygin V. Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. *J Comp Eff Res*, 2021;10(10):801–813.

Детралекс®: краткая информация по безопасности

Состав. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг, диосмин 450 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг, Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг, диосмин 900 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг. **Показания.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов), Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги ног, ощущение тяжести и распирания в ногах, «усталость» ног. Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки ног, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы ног. Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя. **Способ применения и дозы.** Венозно-лимфатическая недостаточность — 1000 мг в сутки. Острый геморрой — до 3000 мг в сутки. Хронический геморрой — 1000 мг в сутки. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. **Особые указания.** Назначение препарата не заменяет специфического лечения заболеваний прямой кишки и анального канала. Если симптомы геморроя сохраняются после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **Взаимодействие.** Веролюкс®/Лактация®. Не применять препарат. **Фертильность.** Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Побочное действие. Часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Нечасто: колит. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница. Частота неизвестна: боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях — ангионевротический отек. **Передозировка.** Фармако-логические свойства. Детралекс® обладает веноотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозную застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска.**

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Реклама. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

